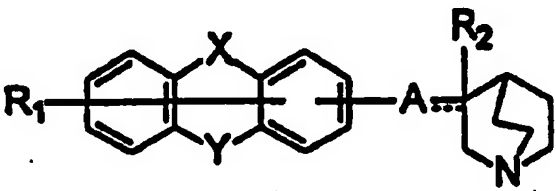




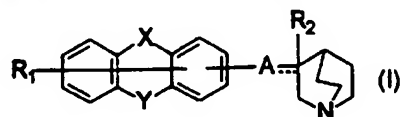
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 453/02, A61K 31/435, 31/54, 31/535	A1	(11) 国際公開番号 WO96/26938 (43) 国際公開日 1996年9月6日(06.09.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00491 (22) 国際出願日 1996年3月1日(01.03.96) (30) 優先権データ 特願平7/43325 1995年3月2日(02.03.95) JP 特願平7/125050 1995年5月24日(24.05.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 伊坂雅彦 (ISAKA, Masahiko)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-208 Ibaraki, (JP) 石原 司 (ISHIHARA, Tsukasa)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮3丁目13番1-408 Ibaraki, (JP) 松田光陽 (MATSUDA, Koyo)[JP/JP] 〒300 茨城県土浦市神立町3628-69 Ibaraki, (JP) 角田裕俊 (KAKUTA, Hirotochi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-237 Ibaraki, (JP)	盛谷浩史 (MORITANI, Hiroshi)[JP/JP] 〒300 茨城県土浦市永国1155-17 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : NOVEL QUINUCLIDINE DERIVATIVES HAVING TRICYCLIC FUSED HERETO RING (54) 発明の名称 三環式ヘテロ縮合環を有する新規キヌクリジン誘導体 <div style="text-align: center;">  </div> (I) (57) Abstract <p>Novel quinuclidine derivatives represented by general formula (I) and useful as a cholesterol-lowering agent having a potent activity of inhibiting squalene synthase without any side effect, pharmaceutically acceptable salts thereof, hydrates thereof or solvates thereof. In said formula, R₁ represents hydrogen, halogeno or lower alkyl; R₂ represents hydrogen, hydroxy or lower alkoxy; — represents a single bond or a double bond, provided that R₂ is absent when — is a double bond; X and Y are the same or different and each represents a bond, oxygen (-O-), carbonyl (-CO-), -S(O)_p or -NR₃, wherein p is 0, 1 or 2; and R₃ represents hydrogen or optionally substituted lower alkyl; and A represents saturated or unsaturated lower alkylene, -(CH₂)_mZ(CH₂)_n or -(CH₂)_mZ(CH₂)_nCR₄, wherein Z represents oxygen (-O-), -S(O)_p, carbonyl (-CO-) or -NR₃; R₄ represents hydrogen, halogeno or lower alkyl; R₅ represents hydrogen or lower alkyl; m and n are the same or different and each represents an integer of 1 to 5, provided that m + n is an integer of 1 to 5; and q is 0, 1 or 2, provided that when one of X and Y is a bond, then A represents -(CH₂)_mZ(CH₂)_nCR₄.</p>		

(57) 要約

強力なスクアレニンターゼ阻害活性を有し、かつ副作用を伴わないコレステロール低下剤として有用な下記一般式 (I) で示されるキヌクリジン誘導体、製薬学的に許容されるその塩、その水和物、又はその溶媒和物。



(式中の記号は以下の意味を示す)

R_1 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_2 : 水素原子、水酸基、又は低級アルコキシ基

--- : 単結合、又は二重結合

但し、 --- が二重結合である場合は、 R_2 は存在しない。

X, Y : 同一又は異なって結合、酸素原子 ($-\text{O}-$)、カルボニル基 ($-\text{CO}-$)、

式 $-\text{S}(\text{O})_p-$ で示される基又は式 $-\text{NR}_3-$ で示される基

p : 0、1 又は 2

R_3 : 水素原子又は置換基を有していても良い低級アルキル基

A : 飽和若しくは不飽和の低級アルキレン基、式 $-(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n-$ で

示される基、又は式 $-(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{CR}_4=$ で示される基

Z : 酸素原子 ($-\text{O}-$)、式 $-\text{S}(\text{O})_q-$ で示される基、カルボニル基

($-\text{CO}-$)、又は式 $-\text{NR}_5-$ で示される基

R_4 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_5 : 水素原子又は低級アルキル基

m, n : 同一又は異なって 0 又は 1~5 の整数

$m+n$: 1~5 の整数

q : 0、1 又は 2

但し、 X 又は Y のどちらか一方が結合の場合は、 A は式 $-(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n$

$\text{CR}_4=$ で示される基を表す)

情報としての用途のみ

PCT に基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁に PCT 加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FRA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BI	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SR	スリナム
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	VA	ヴァチカン共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム

明 細 書

三環式ヘテロ縮合環を有する新規キヌクリジン誘導体

技術分野

- 5 本発明は、スクアレニンターゼ阻害作用を有する三環式ヘテロ縮合環を有する新規なキヌクリジン誘導体、その塩、その水和物、又はその溶媒和物、及びこれらを有効成分とするスクアレニンターゼ阻害剤に関する。

背景技術

- 10 動脈硬化は、種々の疾患を引き起こすことが知られている。例えば、冠状動脈硬化によって引き起こされる虚血性心疾患による死亡率は、我国では癌に次いで高く、また脳動脈硬化によって引き起こされる脳梗塞は運動障害及び痴呆症等の重篤な後遺症を伴うことが知られている。さらに、これら動脈硬化が引き起こす種々の疾患は、人口の高年齢化と食事の欧米化により更に増加傾向にあり、その
- 15 効果的な治療薬が強く望まれている。

- 動脈の変性疾患である動脈硬化症の主要な危険因子として、血中コレステロールの増加が重要視されている。血中コレステロールの増加は、まず血中脂質の増加及び大血管の内膜への脂質の沈着を引き起こし、これが加齢に伴ってその範囲と程度が増し、ついには心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈
- 20 硬化症或は動脈瘤等の臨床症状を呈する。従って、血中コレステロールの増加抑制及び正常値へ低下させることは、上記の動脈硬化が原因となる種々の疾病の治療又は予防上極めて有効であると考えられる。

- 上記観点から、従来多くの高脂血症治療薬の開発が試みられてきた。生体内のコレステロールは、食餌から吸収される分と生体内で合成される分とで賄われており、主に胆汁酸として体外に排泄されている。ヒトの場合、全コレステロールの50%以上が、生体内デノボ（*de novo*）合成に由来するとされている。従ってコレステロールの生合成に関与する酵素を阻害することは、高脂血症の治療に有効であると考えられるが、こうした酵素の阻害剤としては、ロバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチン等が既に臨床的に使用されている〔エイ・ダ
- 25

ブリュー・アルバーツ (A. W. Alberts) 等、プロシーディング・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci.) 第77巻、第3957頁 (1980年) ; 辻田等、バイオキミカ・バイオフィジカ・アクタ (Biochim. Biophys. Acta) 第877巻、第550頁 (1986年) ; 古賀等、バイオキミカ・バイオフィジカ・アクタ (Biochim. Biophys. Acta) 第1045巻、第115頁 (1990年) 等参照] 。

しかしながら、上記の公知阻害剤は、3-ヒドロキシメチルグルタリル・コエンザイムA還元酵素 (以下HMG-CoA リダクターゼという) を標的酵素としており、この酵素はコレステロール生合成系の比較的早い段階に位置している。このため、上記薬剤の投与による酵素阻害は、ドリコール、ユビキノン、イソペンテニル tRNA、p21 Ras、低分子量G蛋白等、細胞内情報伝達や細胞増殖に関わる重要な他の代謝産物の合成阻害をも引き起こす恐れがある。(Trends Biochem. Soc.、第4巻、第230頁 (1993年)、Cell 11、第65巻、第1頁 (1991) 参照) 。

事実、培養細胞にHMG-CoAリダクターゼ阻害剤を添加すると、細胞周期が停止して増殖が起こらなくなることが知られており (榊原等、蛋白質核酸酵素、第39巻、第1508頁 (1994年))、さらには、肝細胞毒及びミオパシーのような副作用も観察されている。

また、コレステロール生合成系の下流に位置する酵素の阻害剤として知られるトリパラノールは、白内障の原因となるデスモステロールを蓄積させることが報告されている。

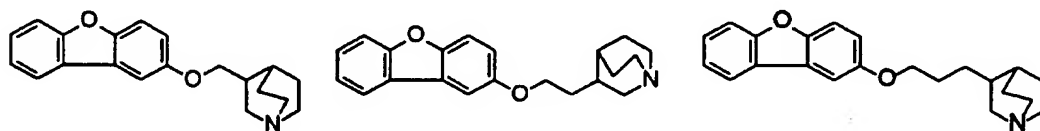
従って、生理的に重要な代謝産物への分枝以降、動脈硬化を引き起こす原因物質となるラノステロールを生成する前に位置する酵素であるスクアレンシンターゼを標的とする阻害剤は、他の代謝物の合成阻害又は生体内への有害物質の蓄積の危険性のない、より安全性の高いコレステロール生合成阻害剤を提供することが期待される。

また、HMG-CoAリダクターゼ又はスクアレンシンターゼは、ともにステロールによりその活性がダウン調節されている [ファウスト・J. R.、ゴール

ドステイン・J. L.、ブラウン・M. S.、Proc. Nat. Acad. Sci. USA、第76巻、5018～5022頁、1979年〕。HMG-CoAリダクターゼの場合、その活性を阻害することによりステロールの供給を断つと酵素活性の著しい誘導が生じ、投与量の増量を余儀なくされるが、一方、スクアレンシンターゼの誘導は小さく、投与量を増すことなく、効率的な血中コレステロールの低下をもたらす得るものと考えられる。

このようなスクアレンシンターゼ阻害剤については、これまでにいくつかの化合物が知られている。例えば、国際公開特許WO92/15579号、WO93/13096号、WO93/09115号、及びWO95/31458号記載のある種のキヌクリジン誘導体が、スクアレンシンターゼ阻害作用、及びコレステロール生合成阻害作用を有することが知られている。当該化合物はいずれも必ずビフェニル基等の独立した2つの環を置換基として有するキヌクリジン誘導体であった。

一方、国際公開特許WO93/15073号には、キヌクリジン等のアザビシクロ環と芳香環又はヘテロ芳香環とが、1つのヘテロ原子又は不飽和結合を有していても良いアルキレン鎖で結合した化合物が一般式で示されている。しかし、そのなかでヘテロ芳香環、特に三環式ヘテロ縮合環を有する化合物として具体的に開示されている化合物としてはジベンゾフランを有する化合物のみであり、その他の三環式ヘテロ縮合環を有する化合物については具体的に開示も示唆もされていない。即ち、具体的に開示された化合物は



の3化合物のみである。さらに、その用途はカルシウム・チャンネル・アンタゴニストであり、コレステロール生合成阻害作用、スクアレンシンターゼ阻害作用については開示も示唆もされていない。

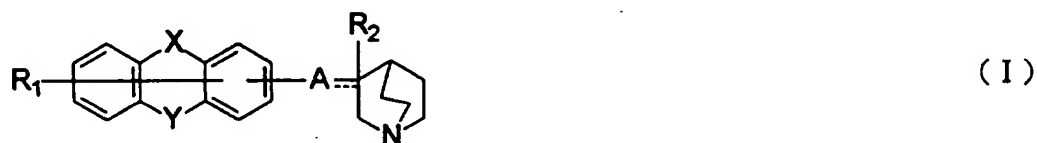
上記の如く、従来種々の研究がなされてきたが、現在なお優れたスクアレンシンターゼ阻害剤の開発は、医療上重要な課題となっている。

発明の開示

- 我々は、スクアレンシンターゼ阻害作用を有する化合物を見いだす研究を行う際に、三環式ヘテロ縮合環を有するキヌクリジン誘導体に着目して合成研究を行った。さらに、我々はキヌクリジンと三環式ヘテロ縮合環をつなぐ結合部分にも
- 5 着目して合成研究を行った。その結果、下記一般式（I）で示される特定の三環式ヘテロ縮合環を有する新規キヌクリジン誘導体が強力なスクアレンシンターゼ阻害作用を有することを見いだし本発明を完成した。さらに、キヌクリジンと三環式ヘテロ縮合環とをつなぐ結合部分が、末端に二重結合を有する特定の炭素鎖
- 10 $(-(CH_2)_m Z (CH_2)_n CR_4=)$ である下記一般式（I）で示される化合物が強力なスクアレンシンターゼ阻害作用を有することも見いだした。

即ち、本発明は副作用が著しく軽減された、例えば他の代謝物の合成阻害又は生体内への有害物質の蓄積の危険性のより少ない、より安全性の高い、優れた下記一般式（I）で示される従来の化合物とは化学構造を異にする、コレステロール生合成阻害剤、特にスクアレンシンターゼ阻害剤の提供を目的とする。

- 15 さらに、本発明の目的は下記一般式（I）で示される三環式ヘテロ縮合環を有する新規キヌクリジン誘導体、その製薬学上許容される塩、その水和物又はその溶媒和物を有効成分として含有するスクアレンシンターゼ阻害活性を有する医薬、あるいは本発明化合物（I）、その製薬学上許容される塩、その水和物又はその溶媒和物と製薬学上許容される担体とからなる医薬組成物の提供にある。



- 20 （式中の記号は以下の意味を示す

R_1 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_2 : 水素原子、水酸基、又は低級アルコキシ基

\cdots : 単結合、又は二重結合

但し、 \cdots が二重結合である場合は、 R_2 は存在しない。

- 25 X、Y : 同一又は異なって結合、酸素原子（-O-）、カルボニル基（-C O-）、

式 $-S(O)_p-$ で示される基又は式 $-NR_3-$ で示される基

p : 0、1 又は 2

R_3 : 水素原子又は置換基を有していても良い低級アルキル基

A : 飽和若しくは不飽和の低級アルキレン基、式 $-(CH_2)_mZ(CH_2)_n-$ で

5 示される基、又は式 $-(CH_2)_mZ(CH_2)_nCR_4=$ で示される基

Z : 酸素原子 $(-O-)$ 、式 $-S(O)_q-$ で示される基、カルボニル基 $(-CO-)$ 、又は式 $-NR_5-$ で示される基

R_4 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_5 : 水素原子又は低級アルキル基

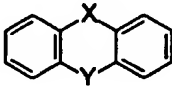
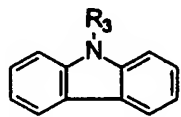
10 m 、 n : 同一又は異なって 0 又は 1 ~ 5 の整数

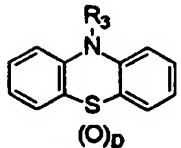
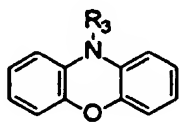
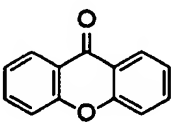
$m+n$: 1 ~ 5 の整数

q : 0、1 又は 2

但し、X 又は Y のどちらか一方が結合の場合は、A は式 $-(CH_2)_mZ(CH_2)_nCR_4=$ で示される基を表す)

15 好ましい化合物としては、A が不飽和の低級アルキレン基、式 $-(CH_2)_mZ(CH_2)_n-$ で示される基、又は式 $-(CH_2)_mZ(CH_2)_nCR_4=$ で示される基であり、Z が酸素原子 $(-O-)$ 、カルボニル基 $(-CO-)$ 、又は式 $-NR_5-$ で示される基である本発明化合物 (I) であり、さらに好ましくは、一般式

(I) において  で表される 3 環系の基が 、

、 又は  であり、 R_3 が水素原子

20 又は置換基として水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、アリール基を有していても良い低級アルキル基である本発明化合物 (I) であり、さらに好ましくは、A が式 $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCR_4=$ で示される基である本発明化合物 (I) であ

- り、特に好ましくは (Z) - 3 - [2 - (カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチリデン] キヌクリジン、その塩、その水和物、又はその溶媒和物； (Z) - 3 - [2 - (カルバゾール - 2 - イルオキシ) - 1 - メチルエチリデン] キヌクリジン、その塩、その水和物、又はその溶媒和物； (E) - 3 - [2 - (カルバゾール - 2 - イルオキシ) - 1 - フルオロエチリデン] キヌクリジン、その塩、その水和物、又はその溶媒和物である。

- また、本発明の他の目的である医薬組成物は、一般式 (I) で示されるキヌクリジン誘導体、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物であり、さらにスクアレンシンターゼ阻害活性を有する本発明化合物 (I) を有効成分とする医薬組成物であり、さらにコレステロール低下剤であるスクアレンシンターゼ阻害活性を有する本発明化合物 (I) を有効成分とする医薬組成物であり、特に高脂血症、動脈硬化、動脈瘤、心筋梗塞若しくは狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症の予防あるいは治療剤であるスクアレンシンターゼ阻害活性を有する本発明化合物 (I) を有効成分とする医薬組成物である。



- 15 (式中の記号は以下の意味を示す)

R_1 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_2 : 水素原子、水酸基、又は低級アルコキシ基

--- : 単結合、又は二重結合

但し、 --- が二重結合である場合は、 R_2 は存在しない。

- 20 X、Y : 同一又は異なって結合、酸素原子 ($-\text{O}-$)、カルボニル基 ($-\text{C}=\text{O}-$)、式 $-\text{S}(\text{O})_p-$ で示される基又は式 $-\text{NR}_3-$ で示される基

p : 0、1 又は 2

R_3 : 水素原子又は置換基を有していても良い低級アルキル基

- A : 飽和若しくは不飽和の低級アルキレン基、式 $-(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、又は式 $-(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{CR}_4=$ で示される基

Z : 酸素原子 (—O—)、式—S(O)_q—で示される基、カルボニル基 (—CO—)、又は式—NR₅—で示される基

R₄ : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R₅ : 水素原子又は低級アルキル基

5 m、n : 同一又は異なって0又は1～5の整数

m+n : 1～5の整数

q : 0、1又は2)

以下本発明化合物(I)につき詳細する。

本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素
10 数が1～6個の直鎖または分岐状の炭素鎖を意味する。

したがって、「低級アルキル基」としては、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1、
15 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメ
20 チルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基である。

「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-
25 -ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、シュウ素原子又はヨウ素

原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子であり、特に好ましくはフッ素原子である。

Aにおける「飽和又は不飽和の低級アルキレン基」のうち、飽和の低級アルキレン基としては、炭素数が1乃至6個の直鎖または分岐状のアルキレン基であり、
 5 具体的に例えばメチレン基、エチレン基、エチリデン基、トリメチレン基、イソプロピリデン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられ、好ましくは、炭素数が1乃至4個のアルキレン基である。

不飽和の低級アルキレン基とは、炭素数2～6個のアルケニレン基又はアルキ
 10 レニレン基を意味し、具体的に例えば

ビニレン基 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、プロペニレン基 ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$)、ブ
 テニレン基 ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$)、ペンテ
 ニレン基 ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$)、
 ヘキセニレン基 ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、
 15 $\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$)、エチニレン基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロピニレン基 ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$)、ブチニレン基 ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$)、ペンチニレン基 ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$)、ヘキシニレン基 ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$)
 20 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$) であり、好ましくはエチニレン基である。

式 $-(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n-$ で示される基としては、具体的に例えば $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 等が挙げられ、好ましくは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ であり、特に好ましくは、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ である。

式 $-(CH_2)_m Z (CH_2)_n CR_4=$ で示される基としては、具体的に例えば、
 $-OCH_2CH=$ 、 $-OCH_2C(CH_3)=$ 、 $-OCH_2C(CH_2CH_3)=$ 、 $-OCH_2CF=$ 、 $-OCH_2CCI=$ 、 $-CH_2OCH=$ 、 $-COCH_2CH=$ 、 $-CH_2COCH=$ 、 $-NHCH_2CH=$ 、 $-CH_2NHCH=$ 、 $-N(CH_3)CH$
 5 $_2CH=$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH=$ 、 $-N(CH_2CH_3)CH_2CH=$ 、 $-CH_2N(CH_2CH_3)CH=$ 、 $-CH_2OCH_2CH=$ 、 $-CH_2COCH_2CH=$ 、 $-CH_2NHCH=$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH=$ 、 $-CH_2N(CH_2CH$
 $_3)CH_2CH=$ 、 $-CH_2NHC(CH_3)_2CH=$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2CH=$ 、
 $-(CH_2)_3OCH_2CH=$ 等が挙げられ、好ましくは $-OCH_2CH=$ 、 $-OC$
 10 $H_2C(CH_3)=$ 、 $-OCH_2CF=$ 、 $-CH_2OCH_2CH=$ であり、特に好ましくは $-OCH_2CF=$ である。

R_3 の置換基を有していても良い低級アルキル基の「置換基」としては、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、アリール基が挙げられ、これらの置換基は任意の位置に置換していても良い。

以下、置換基について詳述する。

「低級アルコキシ基」及び「ハロゲン原子」は、前記の意味を有する。

「アリール基」とは炭素環アリール基を意味し、具体的に例えば、フェニル基、
 20 トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、上記低級アルキル基の 1～2 個が置換したアミノ基を意味し、具体的に例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、ペンチル（アミル）アミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*tert*-ペンチルアミノ基等のモノ低級アルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基等のジ低級アルキルアミノ基が挙げら

れ、好ましくは、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基であり、特に好ましくはジメチルアミノ基である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、上記低級アルコキシ基の1個が置換したカルボニル基を意味し、具体的に例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）カルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、1,2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、これらの基のうち、好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基であり、特に好ましくは、エトキシカルボニル基である。

「モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基」とは、上記低級アルキル基の1～2個が置換したカルバモイル基を意味し、具体的に例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、ペンチル（アミル）カルバモイル基、イソペンチルカルバモイル基、ネオペンチルカルバモイル基、tert-ペンチルカルバモイル基等のモノ低級アルキルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、ジイソブチルカルバモイル基等のジ低級アルキルカルバモイル基が挙げられ、これらの基のうち、好ましくは、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基である。

本発明化合物（I）は、基の種類によっては不斉炭素原子、二重結合を有することがある。従って本発明化合物（I）には、光学異性体、幾何異性体（シス体、トランス体）など各種の異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

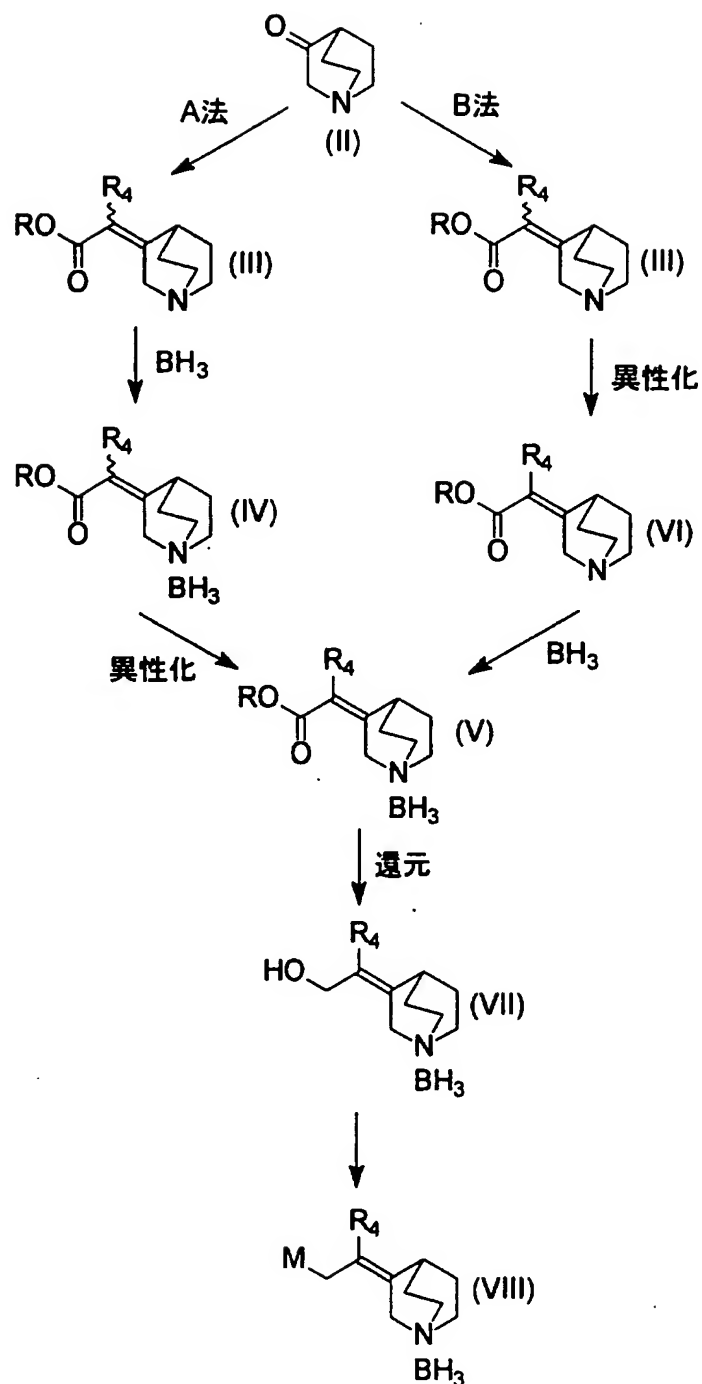
本発明化合物（I）は、酸付加塩及び塩基との塩を形成することができる。本

- 発明化合物にはこれらの塩も包含される。かかる塩としては、具体的に例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、
- 5 アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩が挙げられる。
- 10 さらに、本発明化合物（I）又はその塩は、水和物、エタノール和物等の各種溶媒和物として、あるいはそれらの結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明化合物にはそれら各種の水和物、溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

（製造法）

- 一般式（I）で示される本発明化合物は、例えば下記の方法によって合成できるが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。また、本発明
- 15 には新規な中間体も含まれるため、その製造法も詳述する。

第1製法（中間体の合成法）



(式中、Rは低級アルキル基を、Mは脱離基を意味する。)

脱離基としては、塩素原子、シュウ素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メシロキシ基、トシロキシ基等が挙げられる。

5 A法：本法は、3-キヌクリジノン (II) を Wittig 反応に付し (第1

工程)、ボランとの錯体を形成させ(第2工程)、異性化させることにより(第3工程)、エステル(V)を得、これを還元反応に付しアルコール(VII)を得(第4工程)、アルコール(VII)の水酸基を脱離基に変換して本発明化合物の原料であるキヌクリジン化合物(VIII)を得る(第5工程)ものである。

5 尚、第1工程と第2工程との順序は入れ替わってもよい。

Wittig反応は、常法に従い行われる。具体的には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、エーテル、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン等の反応に不活性な有機溶媒中、3-キヌクリジノン(II)とその反応対応量、好ましくは1当量~2当量のWittig反応剤(例えば2-ホスホノ酢酸トリメチル、2-ホスホノ酢酸トリエチル、2-ホスホノ酢酸トリイソプロピル、2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチル(R_4 =フッ素原子の場合)もしくは2-メチル-2-ホスホノプロピオン酸トリエチル(R_4 =メチル基の場合)等のホスホン酸誘導体)を塩基(ナトリウムメトキシドもしくはナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド、水素化ナトリウム、水素化リチウムもしくは水素化カリウム等の金属水素化物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、又はn-ブチルリチウム等のアルキルリチウム等)存在下室温~加温下撹拌しながら行われる。前記のWittig反応剤の他に、トリフェニルホスフォラニリデン酢酸メチルエステルもしくはトリフェニルホスフォラニリデン酢酸エチルエステル等の各種安定イリド等を使用することもできる。

10
15
20

又、本製法において3-キヌクリジノン(II)の代わりに3-キヌクリジン塩酸塩を用いてもよい。その場合、塩化水素の当量分の前記の塩基を更に添加する必要がある。

25 ボラン錯体形成反応は、前記有機溶媒中、キヌクリジン化合物(VIII)とその反応対応量のボランとを冷却下撹拌しながら行われる。

異性化反応は、メタノール、エタノール又はイソプロパノール等のアルコール中、エステル(IV)とその反応対応量の前記の塩基とを室温~加温下、好ましくは室温~50℃で撹拌しながら行われる。

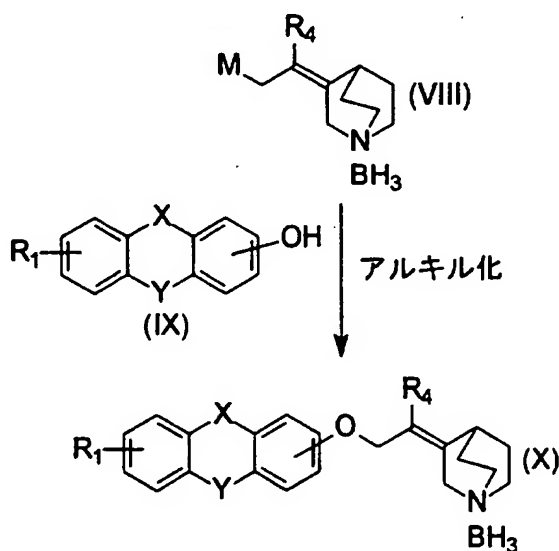
例えば、Rがメチル基、R₄が水素原子の場合では、二重結合に基づく幾何異性体の比率が、Z/E = 1/1から異性化後10/1に変化する。又、両幾何異性体は引き続き行われる還元反応（後述）によりアルコールに変換した後、シリカゲルクロマトグラフィー等で容易に分離される。

- 5 還元反応は、トルエン、THF、エーテル、ヘキサン等の反応に不活性な有機溶媒中、エステル（V）とその反応対応量の還元剤（水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム等の金属水素化物等）存在下冷却下～室温下、好ましくは-78℃～0℃で攪拌しながら行われる。
- 10 脱離基変換反応は、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド（DMF）、THF、ジオキサン、エーテル等の反応に不活性な溶媒中、上記還元反応で得られたアルコール（VII）とアミン塩基（トリエチルアミン等）存在下メタンスルホニルクロリド及び塩化リチウムを添加し室温下攪拌しながら行われる。

- B法：本工程は、Wittig反応に付し（第1工程）、異性化させた後（第2工程）、ボランとの錯体を形成させることにより（第3工程）、エステル（V）を得、以下A法と同様に行いキヌクリジン化合物（VII）を得るものである。

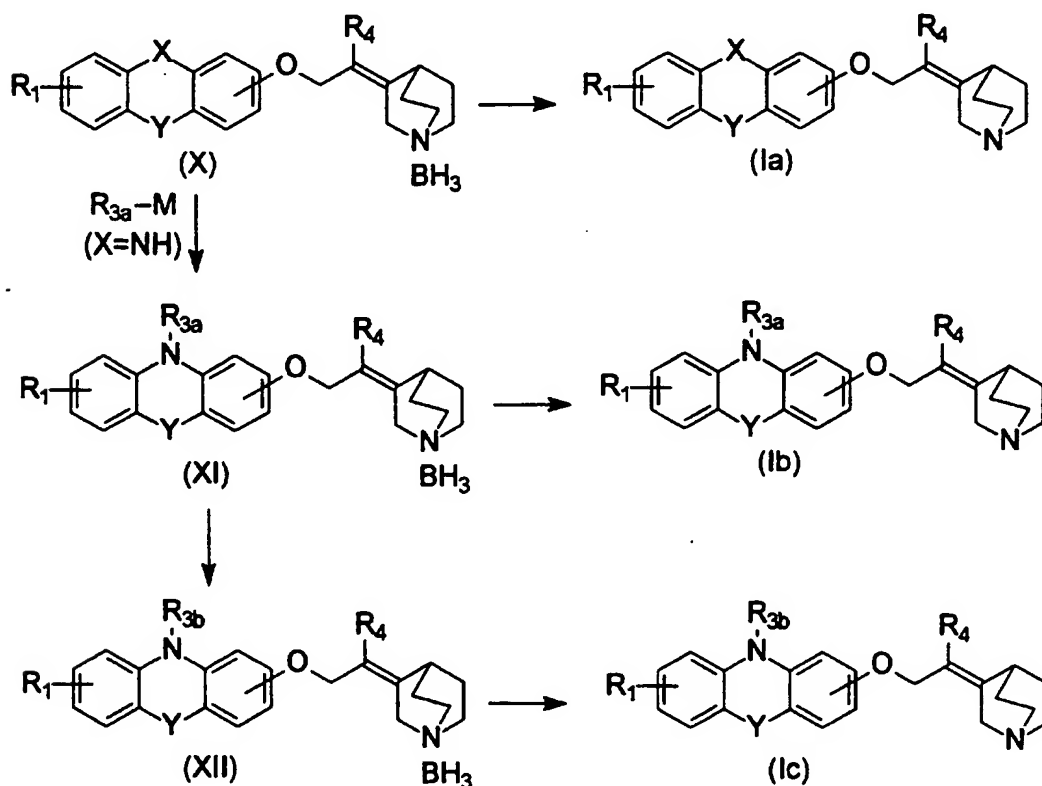
各工程は、前記A法と同様である。

第2製法



- 本製法は、キヌクリジン化合物(VIII)とヒドロキシ化合物(IX)とでアルキル化反応に付し、本発明化合物のボラン付加体(X)を得るものである。アルキル化反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、THF、ジオキサン、エーテル、ジメトキシエタン、アセトン、アセトニトリル等の反応に不活性な有機溶媒中、キヌクリジン化合物(VIII)とその反応対応量のヒドロキシ化合物(IX)とを塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、又はn-ブチルリチウム等のアルキルリチウム等)存在下室温で撹拌することにより行われる。

第3製法



10

(式中、 R_{3a} 、 R_{3b} は、異なって基 R_3 中水素原子以外の基を意味する。)

本製法は、ボランの除去、XがNHである場合のアルキル化反応、置換基の変換反応により、本発明化合物を得るものである。

- ボランの除去：メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール、THF、エーテル、DMF等の反応に関与しない有機溶媒中、対応するボラン錯

15

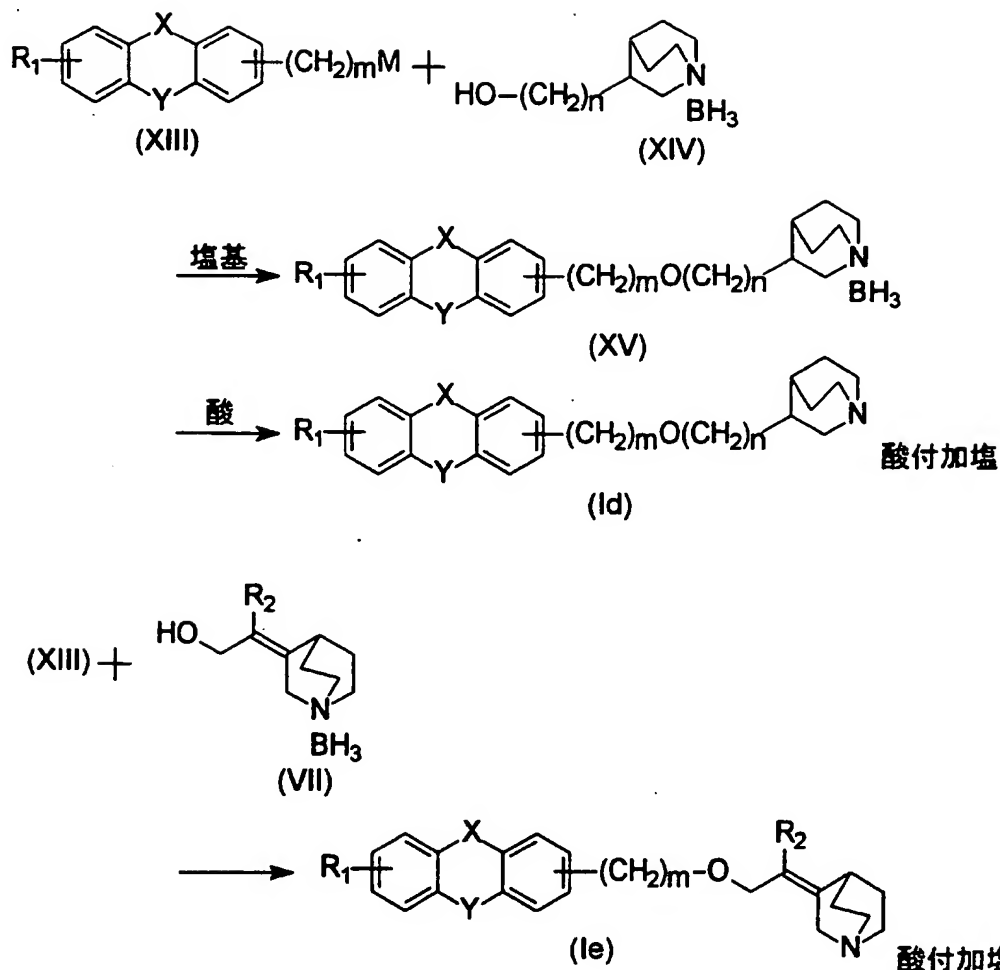
体(X、XI又はXII)を酸(塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、酢酸、シュウ酸等のカルボン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸の有機スルホン酸等の有機酸)存在下室温~加温下撹拌しながら行われる。又、この後塩基(炭酸カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等)存在下、室温下撹拌することによりフリー体の本発明化合物(Ia、Ib、Ic)を得ることが出来る。

アルキル化: DMF、DMSO、THF、ジオキサン、エーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル等の反応に不活性な有機溶媒中、XがNHであるボラン錯体(X)と、その反応対応量のアルキル化剤(ハロゲノアルキル等)を塩基(水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、又はn-ブチルリチウム、メチルリチウム、t-ブチルリチウム等のアルキルリチウム)存在下冷却下~室温下撹拌しながら行われ、R₃がアリール基、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノー若しくはジ-低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、又はモノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基を置換として有していても良い低級アルキル基である化合物(XI)を製造できる。

また、置換基の変換反応、例えばアミノ低級アルキル基からモノー若しくはジ-低級アルキルアミノ低級アルキル基へ、カルバモイル基からモノー若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基へ等の反応は上記アルキル化と同様な方法で行われる。

また、第2製法において、XがNR₃である化合物(IX)を用いることにより、中間体(VIII)から直接カルバゾール化合物(XI)又は(XII)を合成することもできる。

第4製法

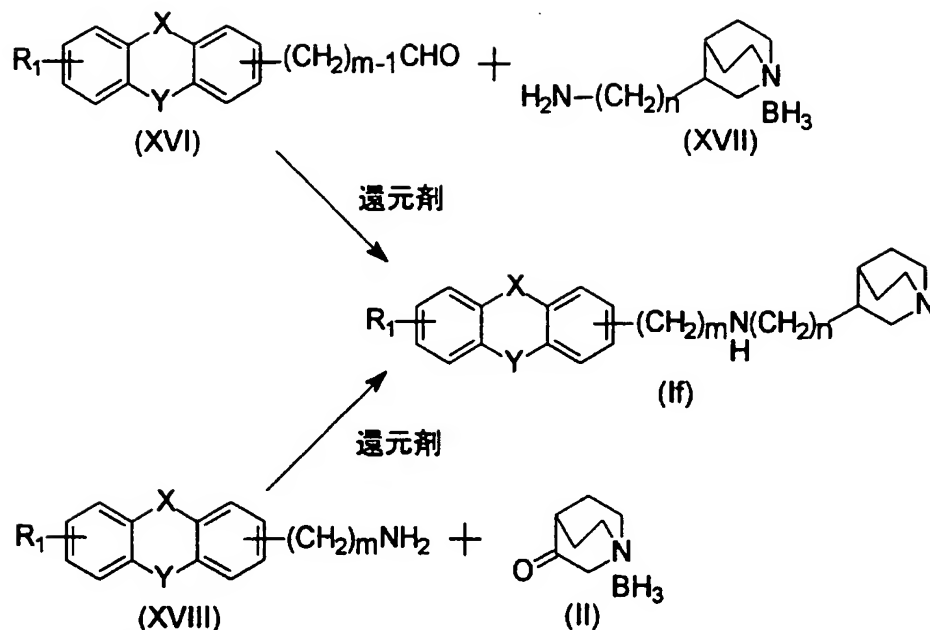


本発明化合物 (I d) は、ボラン- (3-キヌクリジノール) 錯体 (X I V) の塩基存在下でのアルキル化反応により得られるエーテル化合物 (X V) のボランの除去 (脱保護) により製造される。

- 5 アルキル化反応は、第2製法と同様な方法で行なうことができ、ボランの除去は、第3製法と同様な方法で行なうことができる。

また、本製法において、原料のアルコール (X I V) のかわりに、ボラン- [3-(2-ヒドロキシエチリデン) キヌクリジン] 錯体 (V I I) を用いて同様な反応を行うことにより、(I e) で表される本発明化合物を製造できる。

10 第5製法

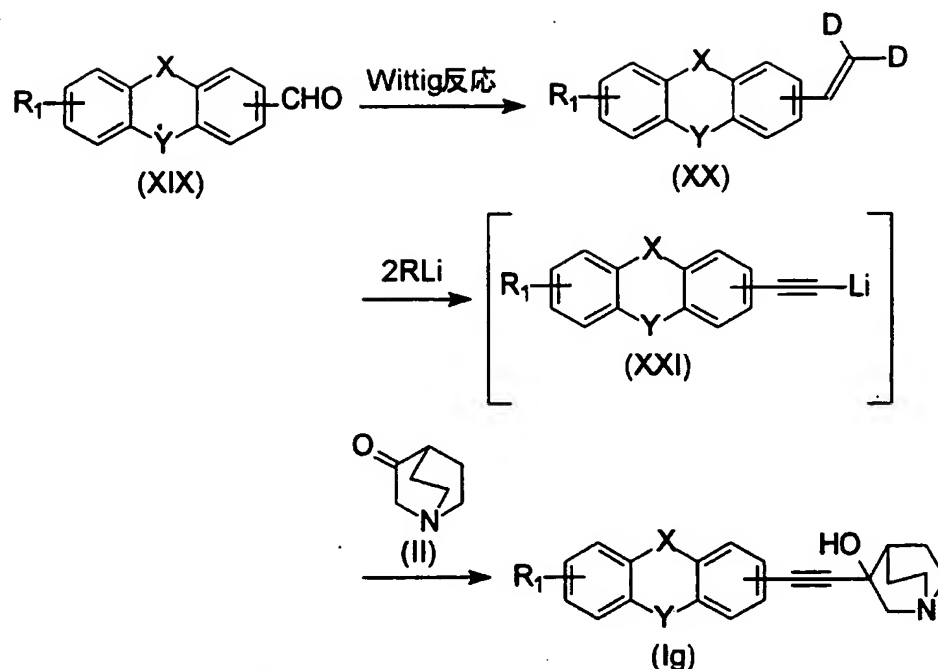


- 本発明化合物 (I f) は、芳香族アルデヒド (X V I) と、3-アミノキヌクリジン (X V I I) との還元的縮合反応により製造される。本反応は、反応に関与しない有機溶媒例えば、ジクロロメタン、THF、メタノール、エタノール、
- 5 ベンゼン等の有機溶媒または水あるいはこれらの混合溶媒中還元剤の存在下化合物 (X V I) と3-アミノキヌクリジン (X V I I) とを等モル量あるいはいずれかを過剰量使用し、室温下乃至加温下攪拌しながら行われるか、または化合物 (V I) とその反應對応量の3-アミノキヌクリジン (V I I) とを無溶媒もしくはベンゼン、トルエン等中、共沸下または乾燥剤存在下に水を除きながら縮合
- 10 させてシッフ塩基を合成後、還元剤存在下エタノール、メタノール等中還元反応により行われる。

この際用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の金属水素化物が好適である。また塩酸、酢酸等の酸触媒を用いてもよい。

- 15 本発明化合物 (I f) 中 n が0である化合物の場合、別法として、アミン化合物 (X V I I I) と3-キヌクリジノン (I I) との還元的縮合反応が挙げられる。反応条件、溶媒、還元剤は上記方法と同様に設定される。

第6 製法



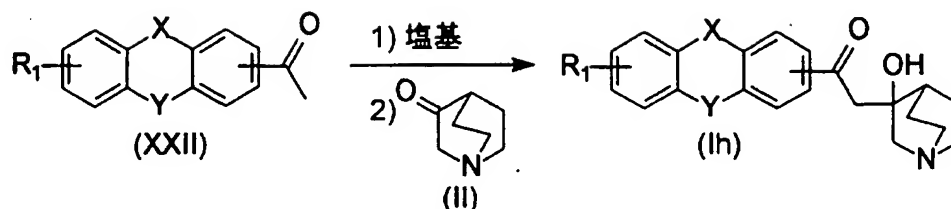
(式中Rは低級アルキル基を、Dは塩素原子または臭素原子を意味する)

本発明化合物 (I g) は、アルデヒド (X I X) を原料として、以下の方法により製造される。本製造法は、W i t t i g 反応 (第一工程) により得られるジハロゲノオレフィン (X X) に、有機リチウム試薬を2倍当量作用させることにより生じる、リチウムアセチリド (X X I) と、3-キヌクリジノンとを反応させて (第二工程) 行なわれる。

W i t t i g 反応としては、四臭化炭素、亜鉛 (d u s t) とトリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィンを、ジクロロメタン中で混合して調製されるW i t t i g 反応剤を用い、これをアルデヒド (X I X) に作用させて行う方法が好適である。

第二工程で用いる有機リチウム試薬としては、n-ブチルリチウム、メチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等が挙げられ、反応溶媒としては、THF、エーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類やシクロヘキサン、ヘキサン、ペンタン等反応に関与しないものが用いられる。好ましくは、化合物 (X X) のTHF溶液に、冷却下 (-78°C 乃至 0°C) n-ブチルリチウム (2倍当量) を加え、室温まで昇温し、再冷却の後、3-キヌクリジノンを加えて反応を行うことにより、本発明化合物 (I g) が収率良く得られる。

第7製法



本発明化合物 (I h) は、メチル アリール ケトン (XX I I) に塩基を作用させることにより生じる金属エノラートと 3-キヌクリジノンとのアルドール

5 反応により製造される。塩基としては、リチウム ジイソプロピルアミド、リチウム ビス(トリメチルシリル) アミド、カリウム ビス(トリメチルシリル) アミドなどの金属アミド類が好適に用いられる。化合物 (XX I I) において、10 位に低級アルキル置換基を有するフェノチアジン誘導体の場合、化合物 (XX I I) に対し等モル量の塩基を要し、10 位が無置換のフェノチアジン誘導体

10 ではケトン (XX I I) に対し 2 倍等量の塩基を必要とする。反応溶媒としては、金属エノラートのアルドール反応で一般的に用いられる THF、エーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類が挙げられる。

また、上記塩基を使用した場合に生じるリチウムエノラートやカリウムエノラートに、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、四塩化チタン等をはじめとする各種無機

15 金属塩を添加した後に、3-キヌクリジノンを加えてアルドール反応を行ってもよい。

このようににして製造された本発明化合物 (I) は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。また、本発明化合物 (I) の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもで

20 きる。

単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適

25 当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法 (例えば、

一般的な光学活性な酸又は塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体科学的に純粋な異性体に導くことができる。

以下、実施例に記載されているものの他に、前述の製造法、実施例の製造法及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別

5 の実験を必要とせずに次の化合物を得ることができる。

3-(10-プロピルフェノチアジン-3-イルメトキシ)キヌクリジン、

3-(10-イソブチルフェノチアジン-3-イルメトキシ)キヌクリジン、

3-(10-tert-ブチルフェノチアジン-3-イルメトキシ)キヌクリジン、

10 3-(10-ペンチルフェノチアジン-3-イルメトキシ)キヌクリジン、

3-(10-ヘキシルフェノチアジン-3-イルメトキシ)キヌクリジン、

(Z)-3-[2-[9-(3-アミノプロピル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

(E)-3-[2-[9-(3-アミノプロピル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

15 (Z)-3-[2-[9-(4-アミノブチル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

(E)-3-[2-[9-(4-アミノブチル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

20 (Z)-3-[2-[9-[2-(メチルアミノ)エチル]カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

(E)-3-[2-[9-[2-(メチルアミノ)エチル]カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

25 (Z)-3-[2-[9-[2-(エチルアミノ)エチル]カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

(E)-3-[2-[9-[2-(エチルアミノ)エチル]カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

(Z)-3-[2-[9-[3-(メチルアミノ)プロピル]カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン、

- (E) - 3 - [2 - [9 - [3 - (メチルアミノ) プロピル] カルバゾール-2-イルオキシ] エチリデン] キヌクリジン、
- (Z) - 3 - [2 - [9 - [3 - (エチルアミノ) プロピル] カルバゾール-2-イルオキシ] エチリデン] キヌクリジン、
- 5 (E) - 3 - [2 - [9 - [3 - (エチルアミノ) プロピル] カルバゾール-2-イルオキシ] エチリデン] キヌクリジン、
- (Z) - 3 - [2 - [9 - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] カルバゾール-2-イルオキシ] エチリデン] キヌクリジン。
- (E) - 3 - [2 - (カルバゾール-2-イルオキシ) - 1 - クロロエチリデン] キヌクリジン
- 10 (Z) - 3 - [2 - (カルバゾール-2-イルオキシ) - 1 - エチルエチリデン] キヌクリジン
- (Z) - 3 - [2 - (カルバゾール-2-イルオキシ) - 1 - プロピルエチリデン] キヌクリジン
- 15 (E) - 3 - [2 - (カルバゾール-2-イルチオ) - 1 - フルオロエチリデン] キヌクリジン
- (Z) - 3 - [2 - (カルバゾール-2-イルチオ) - 1 - メチルエチリデン] キヌクリジン
- (E) - 3 - [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) - 1 - フルオロエチリデン] キヌクリジン
- 20

産業上の利用の可能性

- 本発明化合物 (I)、製薬学的に許容されるその塩、その水和物、又はその溶媒和物は、優れたスクアレンシンターゼ阻害活性を有しており、この活性に基づく優れた生体内コレステロール生合成阻害作用を有する。さらにヒト由来の培養細胞を用いた実験においても有効であることから、コレステロールの作用に起因するヒト及び温血動物、特にヒトの動脈硬化症、動脈瘤、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、および脳梗塞等の脳動脈硬化症などの予防又は治療に有用である。
- 25

また、本発明化合物は、コレステロール生合成系の中期に位置する酵素である

スクアレンシンターゼを選択的に阻害するので、ドリコール、ユビキノン、イソペンテニル tRNA、p21 Ras、低分子量 G 蛋白等の重要代謝産物の合成阻害や、デスモステロールのような有害物質の蓄積による肝細胞毒（ミオパシー）の発現といった、コレステロール生合成系の初期あるいは後期に位置する酵素阻害剤が有するような副作用を著しく軽減した、あるいは副作用を有しないものである。

本発明化合物のスクアレンシンターゼ阻害作用及びコレステロール生合成阻害作用は、下記に示す方法により確認した。

I. 実験方法

10 A. ヒト由来のスクアレンシンターゼ阻害試験

(1) ヒトヘパトーマ細胞由来のスクアレンシンターゼの調製

Human hepatoma（ヒトヘパトーマ）細胞（Hep G2細胞）を 10% の FBS を含む DMEM で単層になるまで培養した後、培地を 10% Human lipoprotein deficient serum (LPD S) を加えた DMEM に交換してさらに 24 時間培養した。これを PBS で 2 回洗淨し、ラバーポリスマンで細胞を回収して遠心した後、沈さを 5 倍量の 5 mM EDTA を含む 50 mM Hepes 緩衝液 (pH 7.5) でホモジナイズして、20,000 × g で 15 分間遠心分離し、その上清に再度同様の遠心分離を行った。その上清をさらに 100,000 × g で 1 時間遠心分離し、得られたミクロソームを同緩衝液に懸濁し、Hep G2 スクアレンシンターゼ画分として試験に供した。

(2) スクアレンシンターゼ阻害活性測定

上記で調製したスクアレンシンターゼ画分（蛋白量 10 ng、50 mM Hepes 緩衝液 (pH 7.5)、11 mM NaF、5.5 mM MgCl₂ 3 mM DTT、1 mM NADPH、1 mM pyrophosphate、2.5 μM ³H-FPP からなる溶液に試験薬剤のジメチルスルホキシド溶液を加え、全量を 0.2 ml とし、30℃ で 20 分間振とう反応させた。20% 水酸化カリウム-50% エタノール溶液を 100 μl 加えて反応を停止させ、65℃ で 30 分間加熱した。非けん化物質を石油エーテルで抽出した後、1/3 量を液体シンチ

レーションカウンターで測定した。非けん化物の³H放射活性をコレステロール合成系のスクアレン以降の生成物とし、スクアレンシンターゼの阻害作用を試験群と対照群の³H放射活性を比較することによって求めた。

- さらに、計算により本発明化合物がスクアレンシンターゼを50%阻害する濃度（IC₅₀値）を求めた。

B. ラットスクアレンシンターゼ阻害試験

（1）ラットスクアレンシンターゼの調製

- 2週間3%コレステラミン食を負荷したSD系雄性ラットを放血死させた後、肝臓を摘出し5倍量の5mM EDTAを含む50mM HEPES緩衝液（pH 7.5）でホモジナイズし、20,000×gで15分間遠心分離し、その上清に再度同様の遠心分離を行った。その上清をさらに100,000×gで1時間遠心分離し、得られたミクロソームを同緩衝液に懸濁し、スクアレンシンターゼ画分として試験に供した。

（2）スクアレンシンターゼ阻害活性を上記A（2）と同様の方法で測定した。

15 C. ハムスターにおけるコレステロール低下作用

投与開始12日以上前より昼夜逆転処理した雄性ゴールデンハムスター（130～150g）を、投与4日前にコレステロール値が群間で等しくなるように群分けを行った。薬物は0.5%メチルセルロース溶液として50mg/kgを強制投与した。この際、溶液量は10ml/kgとした。

- 20 午前11時頃飽食下、4日間連続投与した後、5日目は16時間絶食下投与した。最終投与2時間後に、エーテル麻酔下腹部大静脈より採血を行い、自動分析機（日立736）でコレステロール値を測定した。

II. 実験結果

以下に、本発明化合物の測定結果を示す。

25 （1）ヒトヘパトーマ細胞由来のスクアレンシンターゼ阻害試験の結果

スクアレンシンターゼ阻害活性のIC₅₀値を上記実験方法（A）によって求め、結果を下記表1に示した。

表 1

化合物	IC ₅₀ 値
実施例 1	79 nM
実施例 2	59 nM
実施例 17	85 nM

この結果、本発明化合物はヒトヘパトーマ細胞由来のスクアレンシンターゼに対して強い阻害活性を示した。

- さらに、ラットスクアレンシンターゼ阻害試験においても、本発明化合物は、
5 約0.01～25 μMの範囲の濃度で明らかな抑制を示した。

(2) ハムスターにおけるコレステロール低下作用

コレステロール低下作用を上記実験方法(C)によって求め、その低下率の結果を下記表2に示した。

表 2

化合物	低下率(%)
実施例 1	57
実施例 2	39
実施例 17	46

- 10 この結果、本発明化合物は、強いコレステロール低下作用を示した。

- この様に、本発明化合物は、ヒト由来のスクアレンシンターゼに対して、強力な阻害活性を示し、またハムスターにおいて強いコレステロール低下作用を示した。従って本発明化合物は、コレステロールの作用に起因する種々の疾病(動脈硬化症、動脈瘤、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、および脳梗塞等の脳動脈
15 硬化症等)の治療又は予防に有用である。

本発明化合物(1)、製薬学的に許容されるその塩、その水和物、その溶媒和物等の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒

剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、座剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的（舌下投与を含む）または非経口的に投与される。

本発明化合物（I）のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常成人
5 1人当たり、1日につき10mg～500mg、好ましくは100mg～500mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、または成人1人当たり、1日につき1mg～100mg、好ましくは10mg～100mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、または、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していても良い。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセル
15 ルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムで被膜しても良い。

経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していても良い。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピ

- レングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。この様な組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでも良い。これらは
- 5 例例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

- 10 次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例で使用する新規な原料化合物を参考例として説明する。

参考例 1

- ボラン-〔エチル フルオロ-（3-キヌクリジニリデン）アセテート〕錯体
- 15 2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチル（506 g、2.09 mol）、THF（3.0 l）の混合物に氷冷下、水素化ナトリウム（60 wt. %、83.6 g、2.09 mol）を加え2時間攪拌した後、3-キヌクリジノン（238 g、1.90 mol）のTHF（600 ml）溶液を加えた後、室温下で5日間攪拌した。反応混合物に水（500 ml）を加え減圧下濃縮した後、残渣に水（2.
- 20 5 l）を加え、反応生成物をクロロホルム（1.5 l X 2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた黄色油状物にTHF（1.0 l）を加え、氷冷下でボラン-THF錯体（1.0 M THF 溶液、2.1 l、2.1 mol）を2.5時間かけて滴下した。さらに0.5時間攪拌した後、反応混合物に水（400 ml）を加え減圧下濃縮した。
- 25 残渣に酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン（400 ml）で洗浄し、減圧下乾燥した。得られた褐色固体（402 g）にエタノール（2.8 l）を加え、50°Cの加熱下水素化ナトリウム（60 wt. %、4.24 g、1.06 mol）を加えて7時間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸（5.4 ml）を

加え減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた褐色固体にエタノール(1.2 l)を加え、20分間攪拌した後、不溶物を濾去し濾液を減圧下濃縮して表題化合物(304 g、E/Z混合物)を褐色油状物として得た。

5 質量分析値 (m/z) : 213 (M^+)

参考例2

ボランー [(E)-3-(1-フルオロ-2-ヒドロキシエチリデン)キヌクリジン] 錯体

ボランー [エチル フルオロ-(3-キヌクリジニリデン)アセテート] 錯体
 10 (304 g、E/Z混合物)とトルエン(800 ml)の混合物に、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム ナトリウム(70 wt. %トルエン溶液、425 g、1.47 mol)とトルエン(800 ml)の混合物を内部温度が-45~-35°Cになるように保ちながら滴下した後(2.5時間)、さらに1時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液(1.5 l)を加え、室温下1時間攪拌後不溶物を濾去し、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。
 15 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=25:75、次いで35:65)で精製して表題化合物(115 g、0.62 mol、46%)を無色結晶として得た。

20 核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$ 、TMS内部標準)

δ : 1.30-1.80 (3H, br), 1.80-1.90 (4H, m), 1.99 (1H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.67 (2H, s), 4.13 (2H, m).

参考例3

25 ボランー [(E)-3-(2-クロロ-1-フルオロエチリデン)キヌクリジン] 錯体

ボランー [(E)-3-(1-フルオロ-2-ヒドロキシエチリデン)キヌクリジン] 錯体(80.1 g、433 mmol)、ジクロロメタン(650 ml)、トリエチルアミン(120 ml、866 mmol)の溶液に氷冷下、塩化リチウ

- ム (55.1 g、1.3 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (40 ml、520 mmol) を順次加え1時間攪拌後、室温下でさらに5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に水を加え反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して表題化合物 (75.5 g、371 mmol、86%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ : 1.30–1.80 (3H, m), 1.80–1.95 (5H, m), 3.00–3.15 (4H, m), 3.64 (2H, s), 4.03 (2H, d).

参考例4

- 10 ボランー [(E)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)-1-フルオロエチリデン]キヌクリジン] 錯体

- ボランー [(E)-3-(2-クロロ-1-フルオロエチリデン)キヌクリジン] 錯体 (75.3 g、370 mmol)、2-ヒドロキシカルバゾール (64.5 g、352 mmol) およびDMF (400 ml) の混合物に炭酸カリウム (97 g、700 mmol) を加え室温下8.5時間攪拌した。反応混合物を水 (20 l) の中に注ぎ1時間攪拌し不溶物を濾取し、水、メタノール、エーテルで洗浄後減圧下乾燥した。得られた結晶を酢酸エチルから再結晶させて表題化合物 (107.0 g、306 mmol、87%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

- 20 δ : 1.09 (3H, brs), 1.55–1.92 (4H, m), 2.47–2.55 (1H, m), 2.85–3.05 (4H, m), 3.64 (2H, d, J=3 Hz), 4.72 (2H, d, J=21 Hz), 6.84 (1H, dd, J=1 Hz, 9 Hz), 7.03–7.50 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, s).

- 25 以下、参考例1～4と同様にして参考例5及び6の化合物を得た。

参考例5

ボランー [(Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)エチリデン]キヌクリジン] 錯体

原料化合物: 3-キヌクリジノン、2-ホスホノ酢酸トリメチル、2-ヒドロ

キシカルバゾール

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ : 1.80–1.88 (2H, m), 1.93–2.02 (2H, m), 2.70–2.74 (1H, m), 3.22–3.32 (4H, m), 4.14 (2
 5 H, s), 4.60 (2H, d, $J=7$ Hz), 5.74–5.76 (1H, m), 6.76–6.80 (1H, m), 6.98–7.00 (1H, m), 7.10–7.14 (1H, m), 7.28–7.32 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.94–8.00 (2H, m).

参考例 6

- 10 ボランー [(Z)–3–[2–(カルバゾール–2–イルオキシ)–1–メチルエチリデン] キヌクリジン] 錯体

原料化合物: 3–キヌクリジノン、2–ホスホプロピオン酸トリエチル、2–ヒドロキシカルバゾール

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

- 15 δ : 1.09 (3H, br s), 1.49 (3H, s), 1.65–1.87 (4H, m), 2.78–3.19 (5H, m), 3.73 (2H, s), 3.99 (2H, s), 6.67–6.83 (1H, m), 7.09–7.43 (4H, m), 7.68–8.05 (2H, m), 8.73 (1H, br s).

参考例 7

- 20 ボランー [エチル (Z)–[2–[2–(3–キヌクリジニリデン) エトキシ] カルバゾール–9–イル] アセテート] 錯体

- アルゴン雰囲気下、ボランー [(Z)–3–[2–(9–カルバゾール–2–イルオキシ) エチリデン] キヌクリジン] 錯体 (5.93 g、17.8 mmol)、DMF (35 ml) の混合物に 0℃ で水素化ナトリウム (60 wt %, 0.78
 25 g、19.6 mmol) を加え 30 分間攪拌した後、プロモ酢酸エチル (2.38 ml、21.4 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル、飽和食塩水 (各 60 ml) を順次加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (7.40 g、17.7 mmol、99%) を褐色油状物と

して得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

5 δ : 0.94 (3H, brs), 1.24 (3H, t, J=7 Hz), 1.76-1.98 (4H, m), 1.51-1.65 (1H, m), 2.86-3.19 (4H, m), 3.78 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7 Hz), 4.54 (2H, d, J=6 Hz), 4.93 (2H, s), 5.57-5.78 (1H, m), 6.79-6.88 (2H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

参考例 8

- 10 ボラン-[(Z)-3-[2-[9-(2-ヒドロキシエチル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン]錯体

アルゴン雰囲気下、ボラン-[エチル (Z)-[2-[2-(3-キヌクリジニリデン)エトキシ]カルバゾール-9-イル]アセテート]錯体 (7.33 g、17.5 mmol)、トルエン (86 ml) の混合物に -78℃ で水素化ジイソブチルアミルミウム (0.93 M、トルエン溶液 56.5 ml、52.5 mmol) を加え 2 時間攪拌した後、メタノール (4.4 ml)、水 (7.4 ml) を順次加え、室温下 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して、表題化合物 (5.92 g、15.7 mmol、90%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

- 20 δ : 1.24 (3H, brs), 1.76-1.98 (4H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.97-3.15 (4H, m), 3.77 (2H, s), 4.04 (2H, t, J=5 Hz), 4.36-4.58 (4H, m), 5.57-5.78 (1H, m), 6.77-6.95 (2H, m), 7.12-7.43 (3H, m), 7.90-8.03 (2H, m).

25 参考例 9

ボラン-[(Z)-3-[2-[9-(2-アミノエチル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン]錯体

ボラン-[(Z)-3-[2-[9-(2-ヒドロキシエチル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン]錯体 (3.60 g、9.57 m

mol)、THF(19ml)、フタルイミド(1.83g、19.8mmol)、トリフェニルホスフィン(3.26g、19.8mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(1.92ml、19.8mmol)の混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール=100:1)で精製した。これとエタノール(80ml)の混合物に、室温でヒドラジン1水和物(2ml)を加えた後、8時間加熱還流した。析出物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール:17%アンモニア水=100:3:0.3)で精製して、表題化合物(1.52g、4.05mmol、42.3%)を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃、TMS内部標準)

δ : 1.48(3H, brs), 1.79–2.01(4H, m), 2.55–2.69(1H, m), 2.88–3.19(6H, m), 3.81(2H, s), 4.35(2H, t, J=6Hz), 4.57(2H, d, J=6Hz), 6.61–6.76(1H, m), 6.80–6.94(2H, m), 7.29–7.80(3H, m), 7.92–8.04(2H, m).

参考例10

ボランー[(Z)-3-[2-[9-(2-メトキシエチル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン]錯体

アルゴン雰囲気下、ボランー[(Z)-3-[2-[9-(2-ヒドロキシエチル)カルバゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン]錯体(1.20g、3.19mmol)、DMF(16ml)の混合物に0℃で水素化ナトリウム(60wt%、0.19g、4.79mmol)を加え30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.30ml、4.79mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル、飽和食塩水(各30ml)を順次加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して表題化合物(1.24g、3.18mmol、100%)を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃、TMS内部標準)

δ : 0.91 (3H, br s), 1.78–2.00 (4H, m), 2.52–2.63 (1H, m), 2.99–3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.70 (4H, m), 4.19 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.56 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 5.60–5.79 (1H, m), 5.60–5.79 (1H, m), 5.76–5.95 (2H, m), 7.15–7.41 (3H, m), 7.89–8.05 (2H, m).

参考例 11

10-エチル-3-ホルミルフェノチアジン

10-エチルフェノチアジン (7.62 g, 33.5 mmol)、1,2-ジクロロベンゼン (34 ml) の混合物に室温でN-メチルホルムアニド (5.35 ml, 43.6 mmol)、オキシ塩化リン (4.06 ml, 43.6 mmol) を加え100℃で24時間攪拌した。反応混合物に室温で酢酸ナトリウム水溶液 (45 wt. %, 85 g) を加えた後減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル、水 (各300 ml) を順次加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製して表題化合物 (5.91 g, 23.1 mmol, 69%) を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

δ : 1.44 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.96 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 6.84–7.25 (5H, m), 7.56–7.68 (2H, m), 9.78 (1H, s).

以下、参考例 11 と同様にして参考例 12 および 13 の化合物を得た。

参考例 12

25 10-ブチル-3-ホルミルフェノチアジン

原料化合物: 10-ブチルフェノチアジン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

δ : 0.95 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.26–1.89 (4H, m), 3.89 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 6.84–7.60 (7H, m), 9.7

8 (1H, s).

参考例 13

3-ホルミル-10-(1-メチルエチル)フェノチアジン

原料化合物: 10-(1-メチルエチル)フェノチアジン

5 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 1.68 (6H, d, J = 7 Hz), 4.22-4.54 (1H, m),
6.57-7.66 (7H, m), 9.79 (1H, s).

参考例 14

3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノチアジン

10 3-ホルミル-10-メチルフェノチアジン (24.6 g, 102 mmol)、
THF (100 ml)、およびエタノール (100 ml) の混合物に、氷冷下水
素化ホウ素ナトリウム (4.16 g, 110 mmol) を加え、10 分間攪拌し
た後、室温下でさらに 20 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に
水、2 N 塩酸を順次加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重
15 曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し
た。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶させて表題化合物 (18.9
g, 77.7 mmol, 76%) を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

20 δ: 3.37 (3H, s), 4.57 (2H, d, J = 6 Hz), 6.73-
7.52 (7H, m).

以下、参考例 14 と同様にして参考例 15 ~ 18 の化合物を得た。

参考例 15

10-エチル-3-ヒドロキシメチルフェノチアジン

原料化合物: 10-エチル-3-ホルミルフェノチアジン

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 3.37 (3H, m), 4.57 (2H, d, J = 6 Hz), 6.73-
7.52 (7H, m).

参考例 16

10-ブチル-3-ヒドロキシメチルフェノチアジン

原料化合物：10-ブチル-3-ホルミルフェノチアジン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

5 δ : 0.97 (3H, t, J = 7 Hz), 1.20-1.87 (4H, m),
3.84 (2H, t, J = 7 Hz), 4.56 (2H, s), 6.57-7.34 (7H, m).

参考例 17

3-ヒドロキシメチル-10-(1-メチルエチル)フェノチアジン

原料化合物：3-ホルミル-10-(1-メチルエチル)フェノチアジン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

10 δ : 1.61 (6H, d, J = 7 Hz), 4.12-4.43 (1H, m),
4.56 (2H, s), 6.57-7.25 (7H, m).

参考例 18

3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノキサジン

原料化合物：3-ホルミル-10-メチルフェノキサジン

15 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ : 3.04 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.43-6.95 (7H, m).

参考例 19

3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノチアジン-5-オキシド

20 3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノチアジン (1.94 g、8.0 mmol)、ジクロロメタン (30 ml) の混合物に、氷冷下 m-クロロ過安息香酸 (1.66 g、9.6 mmol) を加え 1.5 時間、次いで室温下で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣
25 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：メタノール：クロロホルム = 3 : 97、次いで 10 : 90) で精製して、表題化合物 (1.95 g、7.52 mmol、94%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ : 2.33 (1H, t), 3.76 (3H, s), 4.79 (2H, d),

7. 25 (1H, m), 7. 35-7. 90 (2H, m), 7. 60-7. 65 (2H, m), 7. 89 (1H, d), 7. 92 (1H, m).

参考例 20

3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノチアジン-5, 5-ジオキシド
5 3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノチアジン (1. 22 g、5. 0 mmol)、ジクロロメタン (15 ml) の混合物に、氷冷下 m-クロロ過安息香酸 (2. 59 g、15 mmol) を加え、0℃で30分間次いで室温下で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 3 次いで 1: 0) で精製して表題化合物 (1. 23 g、4. 47 mmol、89%) を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

δ: 3. 70 (3H, s), 4. 75 (2H, s), 7. 25-7. 30 (3
15 H, m), 7. 60-7. 65 (2H, m), 8. 05-8. 10 (2H, m).

参考例 21

3-クロロメチル-10-メチルフェノチアジン

3-ヒドロキシ-10-メチルフェノチアジン (10. 9 g、45 mmol)、
トリエチルアミン (8. 2 ml、59 mmol) およびジクロロメタン (80 ml)
20 l) の混合物に氷冷下、メタンスルホニルクロリド (3. 9 ml、50 mmol) を滴下した後、室温下1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、表題化合物 (8. 09 g、30. 9 mmol、69%) を黄色結晶として得た。

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

δ: 3. 36 (3H, s), 4. 47 (2H, s), 6. 71 (1H, d),
6. 77 (1H, d), 6. 93 (1H, m), 7. 10-7. 20 (4H, m).

参考例 21 と同様にして参考例 22 の化合物を得た。

参考例 22

3-クロロメチル-10-メチルフェノチアジン-5-オキシド

原料化合物：3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノチアジン-5-オキシド、メタンスルホニルクロリド

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃、TMS内部標準)

- 5 δ : 3.77 (3H, s), 4.65-4.70 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m).

参考例23

3-クロロメチル-10-メチルフェノチアジン-5, 5-ジオキシド

- 10 3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノチアジン-5, 5-ジオキシド (1.23 g、4.47 mmol) とクロロホルム (15 ml) の混合物に塩化チオニル (5 ml) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた後、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (1.3
- 15 2 g、100%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃、TMS内部標準)

δ : 3.71 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.25-7.30 (3H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.05-8.10 (2H, m).

参考例24

- 20 3-(2, 2-ジブロモビニル)-10-メチルフェノチアジン

- アルゴン雰囲気下、トリフェニルホスフィン (6.56 g、25 mmol) とジクロロメタン (75 ml) の混合物に、四臭化炭素 (8.29 g、25 mmol)、粉末亜鉛 (1.63 g、25 mmol) を順次加え、室温下で23時間攪拌した後、3-ホルミル-10-メチルフェノチアジン (3.02 g、12.5
- 25 mmol) のジクロロメタン (25 ml) 溶液を加え、7時間攪拌した。反応混合物をヘキサンで希釈し、不溶物を濾去した。不溶物から反応生成物をヘキサン (約60℃) で3回抽出し、集めた有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル：ジクロロメタン：ヘキサン=10：10：80) で精製して、表題化合物 (3.15 g、7.93 m

mol、63%)を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ: 3.36 (3H, s), 6.75 (1H, d), 6.79 (1H, d),
6.93 (1H, m), 7.10–7.15 (2H, m), 7.30–7.35
5 (3H, m).

参考例25

2-ブロモメチル-9H-キサンテン-9-オン

2-メチル-9H-キサンテン-9-オン (79.9 g、380 mmol)、
四塩化炭素 (800 ml) の混合物に、加熱還流下、過酸化ベンゾイル (4.6
10 g、19 mmol)、およびN-ブロモコハクイミド (67.6 g、380 mmol) を加え4時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶させて表題化合物 (78.3 g、271 mmol、71%)
15 を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ: 4.61 (2H, s), 7.39 (1H, m), 7.45–7.50 (2H, m), 7.65–7.75 (2H, m), 8.30–8.35 (2H, m).

参考例26

20 ボラン- [3-(10-メチルフェノチアジン-3-イルメトキシ) キヌクリジン] 錯体

アルゴン雰囲気下、ボラン- (3-キヌクリジノール) 錯体 (3.38 g、24 mmol)、DMF (35 ml) の混合物に、水素化ナトリウム (60 wt. %, 1.16 g、29 mmol) を加え1時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下、3-クロロメチル-10-メチルフェノチアジン (7.98 g、30.5 mmol)
25 のDMF (30 ml) 溶液を加え、30分間攪拌後、室温下でさらに、30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エ

チル：ジクロロメタン：ヘキサン＝１０：１０：８０、次いで１５：１５：７０）で精製して、表題化合物（５．０９ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、５８％）を黄色泡状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル（ＣＤＣ１_３、ＴＭＳ内部標準）

5 δ : １．５５－１．６５（２Ｈ，ｍ），１．８３（１Ｈ，ｍ），２．０７（１
 Ｈ，ｍ），２．０２（１Ｈ，ｍ），２．８５－３．００（４Ｈ，ｍ），３．０５
 （１Ｈ，ｍ），３．１８（１Ｈ，ｍ），３．３７（３Ｈ，ｓ），３．６７（１Ｈ，
 ｍ），４．３７（１Ｈ，ｄ），４．４１（１Ｈ，ｄ），６．７８（１Ｈ，ｄ），
 ６．８１（１Ｈ，ｄ），６．９３（１Ｈ，ｍ），７．０５－７．２０（４Ｈ，ｍ）．

10 参考例２６と同様にして参考例２７の化合物を得た。

参考例２７

ボラン－〔１０－メチル－３－（３－キヌクリジニルオキシメチル）フェノチ
 アジン－５－オキシド〕錯体

原料化合物：３－クロロメチル－１０－メチルフェノチアジン－５－オキシド、

15 ボラン－（３－キヌクリジノール）錯体

核磁気共鳴スペクトル（ＣＤＣ１_３、ＴＭＳ内部標準）

δ : １．６０－１．６５（２Ｈ，ｍ），１．８６（１Ｈ，ｍ），２．０９（１
 Ｈ，ｍ），２．２７（１Ｈ，ｍ），２．８５－３．００（４Ｈ，ｍ），３．０７
 （１Ｈ，ｍ），３．２３（１Ｈ，ｍ），３．７４（１Ｈ，ｍ），３．７７（３Ｈ，
 20 ｓ），４．５０－４．６０（２Ｈ，ｍ），７．２５（１Ｈ，ｍ），７．３５－７．
 ４０（２Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｍ），７．８６（１
 Ｈ，ｍ），７．９２（１Ｈ，ｍ）．

参考例２８

ボラン－〔３－（１０－エチルフェノチアジン－３－イルメトキシ）キヌクリ
 25 ジン〕錯体

アルゴン雰囲気下、１０－エチル－３－ヒドロキシメチルフェノチアジン（１．
 １４ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．１ｍｌ）、塩化メチレン（１２ｍｌ）
 の混合物に０℃で塩化チオニル（０．６５ｍｌ、８．８６ｍｍｏｌ）を加え１時
 間攪拌した後、室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残

渣にクロロホルム、飽和重曹水（各20ml）を順次加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して3-クロロメチル-10-エチルフェノチアジンを褐色油状物（1.17g、4.24mmol、96%）として得た。

- 5 アルゴン雰囲気下、ボラン-（3-キヌクリジノール）錯体（558mg、4.43mmol）、DMF（8ml）の混合物に0℃で水素化ナトリウム（60wt%、195mg、4.43mmol）を加え30分間攪拌した後、3-クロロメチル-10-エチルフェノチアジン（1.17g、4.24mmol）、DMF（4ml）の混合物を加え1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル、飽和食塩水（各30ml）を順次加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製して表題化合物（1.28g、3.37mmol、79%）を黄色油状物として得た。
- 10

- 15 核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃、TMS内部標準）

δ : 0.98 (3H, brs), 1.18–2.30 (8H, m), 2.81–3.18 (6H, m), 3.60–3.74 (1H, m), 3.92 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.37 (2H, s), 6.76–7.25 (7H, m).

以下、参考例28と同様にして参考例29～31の化合物を得た。

- 20 参考例29

ボラン- [3- (10-ブチルフェノチアジン-3-イルメトキシ) キヌクリジン] 錯体

原料化合物：3-ヒドロキシメチル-10-ブチルフェノチアジン、ボラン-（3-キヌクリジノール）錯体

- 25 核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃、TMS内部標準）

δ : 0.75–1.04 (6H, m), 1.19–1.91 (8H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.71–3.17 (6H, m), 3.86 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.91–4.16 (1H, m), 4.39 (2H, s), 6.79–7.36 (7H, m).

参考例 30

ボランー [3- [10- (1-メチルエチル) フェノチアジン-3-イルメトキシ] キヌクリジン] 錯体

原料化合物: 3-ヒドロキシメチル-10- (1-メチルエチル) フェノチアジ

5 ン、ボランー (3-キヌクリジノール) 錯体

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ: 0.90 (3H, brs), 1.12-1.35 (4H, m), 2.15
-2.30 (1H, m), 2.71-3.17 (6H, m), 3.86 (2H,
t, J=8Hz), 3.91-4.16 (1H, m), 4.39 (2H, s),
10 6.79-7.36 (7H, m).

参考例 31

ボランー [3- (3-クロロ-10-メチルフェノキサジン-7-イルメトキシ) キヌクリジン] 錯体

原料化合物: 3-ヒドロキシメチル-10-メチルフェノキサジン、ボランー
15 (3-キヌクリジノール) 錯体

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ: 0.85 (3H, brs), 1.48-1.98 (3H, m), 2.01
-2.27 (2H, m), 2.79-3.20 (9H, m), 3.60-3.8
0 (1H, m), 4.32 (2H, s), 6.34-6.83 (6H, m).

20 参考例 32

ボランー [(9H-キサンテン-9-オン-3-イルメトキシ) キヌクリジン]
錯体

3-メチル-9H-キサンテン-9-オン (1.62g、7.71mmol)、
N-ブロモコハク酸イミド (1.37g、7.71mmol)、過酸化ベンゾイ
25 ル (93mg、0.39mmol)、四塩化炭素 (15ml) の混合物を15時
間加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して3-ブロモメチル-9
H-キサンテン-9-オン (2.19g、7.57mmol、98%) を無色結
晶として得た。

アルゴン雰囲気下、ボラン [3-ヒドロキシキヌクリジン] 錯体 (1.20g、

7. 71 mmol)、DMF (15 ml) の混合物に0℃で水素化ナトリウム (60 wt. %, 339 mg、7. 71 mmol) を加え30分間攪拌した後、3-
 ブロモメチル-9H-キサンテン-9-オン (2. 19 g、7. 57 mmol)、
 DMF (8 ml) の混合物を加え1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得
 5 られた残渣に酢酸エチル、飽和食塩水 (各50 ml) を順次加え、反応生成物を
 酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。
 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸
 エチル=3:2) で精製して表題化合物 (260 mg、0. 74 mmol、9.
 7%) を無色結晶として得た。

10 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ : 0. 92 (3H, brs), 1. 18-1. 35 (1H, m), 1. 51
 -1. 96 (2H, m), 1. 98-2. 38 (2H, m), 2. 85-3. 2
 9 (6H, m), 3. 73-3. 90 (1H, m), 4. 64 (2H, s), 7.
 21-7. 85 (4H, m). 8. 23-8. 36 (2H, m).

15 参考例32と同様にして参考例33の化合物を得た。

参考例33

ボラン- [(9H-キサンテン-9-オン-1-イルメトキシ) キヌクリジン]

錯体

原料化合物: 1-メチル-9H-キサンテン-9-オン、ボラン- (3-キヌ

20 クリジノール) 錯体

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ : 0. 88 (3H, brs), 1. 16-1. 35 (2H, m), 1. 60
 -1. 90 (2H, m), 2. 38-2. 55 (1H, m), 2. 89-3. 3
 5 (6H, m), 3. 85-4. 04 (1H, m), 5. 24 (1H, d, J=
 25 12 Hz), 5. 38 (1H, d, J=12 Hz), 7. 35-7. 56 (3H,
 m), 7. 60-7. 83 (3H, m), 8. 23 (1H, dd, J=2 Hz,
 8 Hz).

参考例34

ボラン- [(Z)-3-[2-(9H-キサンテン-9-オン-2-イルメト

キシ) エチリデン] キヌクリジン] 錯体

- アルゴン雰囲気下、ボランー [(Z)-3-(2-ヒドロキシエチリデン) キヌクリジン] 錯体 (1.50 g、8.98 mmol)、DMF (17 ml) の混合物に 0℃ で水素化ナトリウム (60 wt. %、359 mg、8.98 mmol) を加え 30 分間攪拌した後、2-ブロモメチル-9H-キサンテン-9-オン (1.39 g、8.98 mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル、飽和食塩水 (各 50 ml) を順次加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製して表題化合物 (970 mg、2.58 mmol、29%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

- δ: 0.90 (3H, brs), 1.76-1.97 (4H, m), 2.48-2.62 (1H, m), 2.97-3.15 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.97 (2H, d, J=7 Hz), 4.62 (2H, s), 5.42-5.62 (1H, m), 7.37-7.82 (5H, m), 8.27-8.40 (2H, m).

参考例 34 と同様にして参考例 35 の化合物を得た。

参考例 35

- 20 ボランー [(Z)-3-[2-(10-メチルフェノチアジン-3-イルメトキシ) エチリデン] キヌクリジン] 錯体

原料化合物: 3-クロロメチル-10-メチルフェノチアジン、ボランー [(Z)-3-(2-ヒドロキシエチリデン) キヌクリジン] 錯体

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

- 25 δ: 1.08 (3H, brs), 1.82-2.10 (4H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 3.05-3.29 (4H, m), 3.47 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.01 (2H, d, J=6 Hz), 4.53 (2H, s), 5.47-5.72 (1H, m), 6.86-7.33 (7H, m).

参考例 36

ボランー [(Z)-3-(1-フルオロ-2-ヒドロキシエチリデン)キヌクリジン] 錯体

- ボランー [エチル (Z)-フルオロ-(3-キヌクリジニリデン) アセテート] 錯体 (66.1 g、291 mmol、E/Z 混合物) とトルエン (200 ml) の混合物に氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01 M トルエン溶液、634 ml、640 mmol) を 1.5 時間かけて滴下し、さらに 0.5 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (60 ml)、酢酸エチル (500 ml) および水 (500 ml) を順次加え、室温下攪拌した後、不溶物を濾去し反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ジクロロメタン: ヘキサン = 20:10:70、次いで 30:10:60) で精製して表題化合物 (10.0 g、54 mmol、19%) およびボランー [(E)-3-(1-フルオロ-2-ヒドロキシエチリデン)キヌクリジン] 錯体 (25.4 g、47%) をそれぞれ無色結晶として分取した。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

δ: 1.30-1.80 (3H, br), 1.80-1.95 (5H, m), 1.99 (1H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.67 (2H, s), 4.13 (2H, m).

- 参考例 4 と同様にして参考例 37 の化合物を得た。

参考例 37

ボランー [(Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)-1-フルオロエチリデン]キヌクリジン] 錯体

- 原料化合物: ボランー [(Z)-3-(1-フルオロ-2-ヒドロキシエチリデン)キヌクリジン] 錯体、2-ヒドロキシカルバゾール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS 内部標準)

δ: 1.65-1.96 (4H, m), 2.72-3.12 (5H, m), 3.75 (2H, d, J = 21 Hz), 6.78-6.97 (2H, m), 7.09-7.41 (3H, m), 7.70-8.03 (2H, m).

参考例 25 と同様にして参考例 38 の化合物を得た。

参考例 38

4-ブロモメチル-9H-キサンテン-9-オン

原料化合物：4-メチル-9H-キサンテン-9-オン

5 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

δ : 4.84 (2H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=9Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 8.33-8.37 (2H, m).

参考例 40

10 2-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-オン

2-メトキシ-9H-キサンテン-9-オン (5.66 g、25.0 mmol) とジクロロメタン (50 ml) の混合物に三臭化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液、50 ml、50 mmol) を加え 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次
15 洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して表題化合物 (5.00 g、23.6 mmol、94%) を黄色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS 内部標準)

δ : 7.30-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, d), 7.70-7.75 (2H, m), 8.30 (1H, m), 9.20 (1H, s).

20 実施例 1

1) (E)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)-1-フルオロエチリデン]キヌクリジン

ボラン-[(E)-3-(2-クロロ-1-フルオロエチリデン)キヌクリジン]錯体 (106.5 g、304 mmol) をアセトン (2.3 l) に加熱環流
25 下で溶解させた後、氷水浴中で冷却しながら塩化水素エタノール溶液 (約 5 M、300 ml) を 5 分間かけて加えた (内部温度 18~23°C)。反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌後エーテル (2.0 l) で希釈し、析出した結晶を濾取、乾燥した。得られた結晶を、炭酸カリウム (200 g)、水 (800 ml)、クロロホルム (1.2 l) の混合物中に加え、50°C で 1 時間攪拌した後、結晶

を濾取した (72.1 g)。これと、濾液からクロロホルムで抽出して得られた結晶 (22.2 g) とを合わせた計 94.1 g ジオキサンから再結晶させて表題化合物 (84.5 g、251 mmol、83%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

5 δ : 1.60–1.70 (4H, m), 2.81 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.52 (2H, d), 4.60 (2H, d), 6.90 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.09 (1H, brs).

10 2) (E)–3–[2–(カルバゾール–2–イルオキシ)–1–フルオロエチリデン] キヌクリジン・1 塩酸塩

(E)–3–[2–(カルバゾール–2–イルオキシ)–1–フルオロエチリデン] キヌクリジン (95.5 g、284 mmol) をエタノール (7.0 l) に加熱環流下溶解させた後、水浴中で冷却しながら塩化水素エタノール溶液 (約
15 5M、90 ml) を3分間かけて加えた。さらに、氷水浴中で0.5時間冷却後、析出した結晶を濾取、乾燥して表題化合物 (85.2 g、228 mmol、80%) を得た。

融点: 241–243°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO–d₆、TMS 内部標準)

20 δ : 1.80–1.86 (2H, m), 1.95–2.02 (2H, m), 3.14–3.33 (4H, m), 4.10 (2H, s), 4.76 (2H, d, J = 20 Hz), 6.82–6.84 (1H, m), 7.03–7.04 (1H, m), 7.10–7.13 (1H, m), 7.28–7.32 (1H, m), 7.44–7.47 (1H, m), 7.79–8.01 (2H, m), 10.85 (1
25 H, brs), 11.25 (1H, brs).

実施例1と同様にして以下の実施例2～5の化合物を得た。

実施例2

(Z)–3–[2–(カルバゾール–2–イルオキシ)エチリデン] キヌクリジン・1 塩酸塩

原料化合物：ボランー [(Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)エチリデン] キヌクリジン] 錯体

融点：251-253℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

- 5 δ : 1.80-1.88 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.70-2.74 (1H, m), 3.22-3.32 (4H, m), 4.14 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=7Hz), 5.74-5.76 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.94-8.00 (2H, m), 10.54 (1H, br s), 11.17 (1H, br s).
- 10

実施例3

(Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)-1-メチルエチリデン] キヌクリジン・1塩酸塩

- 15 原料化合物：ボランー [(Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)-1-メチルエチリデン] キヌクリジン] 錯体

融点：259-262℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

- 20 δ : 1.74-1.82 (5H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 3.03-3.04 (1H, m), 3.21-3.29 (4H, m), 4.08 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.78-6.81 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.09-7.12 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8Hz), 7.96-8.00 (2H, m), 10.73 (1H, br s).

25 実施例4

エチル (Z)-[2-[2-(3-キヌクリジニリデン) エトキシ] カルバゾール-9-イル] アセテート・1塩酸塩

原料化合物：ボランー [エチル (Z)-[2-[2-(3-キヌクリジニリデン) エトキシ] カルバゾール-9-イル] アセテート] 錯体

融点：138-141℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ: 1.21 (3H, t, J=7Hz), 1.78-1.88 (2H, m),
1.82-2.00 (2H, m), 2.68-2.70 (1H, m), 3.20
5 -3.31 (4H, m), 4.11 (2H, s), 4.16 (2H, q, J=7
Hz), 4.62 (2H, d, J=7Hz), 5.29 (2H, s), 5.72
-5.76 (1H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 7.14-7.2
0 (2H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=
8Hz), 8.01-8.04 (2H, m), 10.61 (1H, brs).

10 実施例5

(Z)-3-[2-[9-(2-アミノエチル)カルバゾール-2-イルオキシ]
エチリデン]キヌクリジン・2塩酸塩

原料化合物：ボラン-[(Z)-3-[2-[9-(2-アミノエチル)カル
バゾール-2-イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン]錯体

15 融点：244-250℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ: 1.80-1.88 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.
68-2.71 (1H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.26-3.
33 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.69-4.73 (4H, m),
20 5.76-5.78 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=7Hz), 7.1
8-7.21 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.48 (1H,
s), 7.64 (1H, s), 8.01-8.06 (2H, m), 8.49 (3
H, brs), 10.82 (1H, brs).

実施例6

25 (Z)-3-[2-(9-メチルカルバゾール-2-イルオキシ)エチリデン]
キヌクリジン・1塩酸塩

アルゴン雰囲気下、ボラン-[(Z)-3-[2-(9-メチルカルバゾール
-2-イルオキシ)エチリデン]キヌクリジン]錯体(1.06g、3.19m
mol)、DMF(9ml)の混合物に0℃で水素化ナトリウム(60wt%、

0. 15 g、3. 83 mmol) を加え 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (0. 24 ml、3. 83 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル、飽和食塩水 (各 20 ml) を順次加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出して抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して無色結晶 (1. 22 g) を得た。これとアセトン (25 ml) の混合物に、室温で塩化水素エタノール溶液 (約 5 M、5 ml) を加え 30 分間攪拌した後、エーテル (25 ml) で希釈した。析出物を濾取し減圧下乾燥させて表題化合物 (1. 10 g、2. 98 mmol、93%) を無色結晶として得た。

融点: 241–244 °C

- 10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 、TMS 内部標準)

δ : 1. 82–1. 88 (2H, m), 1. 94–2. 00 (2H, m), 2. 71–2. 72 (1H, m), 3. 21–3. 27 (4H, m), 3. 84 (3H, s), 4. 12 (2H, s), 4. 66 (2H, d, $J=6$ Hz), 5. 77–5. 79 (1H, m), 6. 82–6. 84 (1H, m), 7. 15–7. 17 (1H, m), 7. 36–7. 39 (1H, m), 7. 52–7. 53 (1H, m), 8. 01–8. 04 (2H, m), 10. 87 (1H, brs).

実施例 6 と同様にして以下の実施例 7～10 の化合物を得た。

実施例 7

- (Z)-3-[2-(9-ブチルカルバゾール-2-イルオキシ) エチリデン] キヌクリジン・1 塩酸塩

原料化合物: ボラン-[(Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ) エチリデン] キヌクリジン] 錯体、ヨウ化ブチル

融点: 202–204 °C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 、TMS 内部標準)

- 25 δ : 0. 89 (3H, t, $J=7$ Hz), 1. 27–1. 35 (2H, m), 1. 71–1. 77 (2H, m), 1. 80–1. 84 (2H, m), 1. 94–2. 00 (2H, m), 2. 70–2. 72 (1H, m), 3. 21–3. 34 (4H, m), 4. 13 (2H, s), 4. 35 (2H, t, $J=7$ Hz), 5. 76–5. 78 (1H, m), 6. 81–6. 83 (1H, m), 7. 12

−7. 16 (1H, m), 7. 34−7. 37 (1H, m), 7. 52 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8. 00−8. 03 (2H, m), 10. 81 (1H, br s).

実施例 8

- 5 (Z)−3−[2−(9−ベンジルカルバゾール−2−イルオキシ)エチリデン]キヌクリジン・1塩酸塩

原料化合物：ボラン−[(Z)−3−[2−(カルバゾール−2−イルオキシ)エチリデン]キヌクリジン]錯体、臭化ベンジル

融点：220−222℃

- 10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO− d_6 、TMS内部標準)

δ : 1. 74−1. 82 (2H, m), 1. 90−1. 98 (2H, m), 2. 66−2. 70 (1H, m), 3. 16−3. 24 (2H, m), 3. 28−3. 34 (2H, m), 4. 10 (2H, s), 4. 60 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 5. 63 (2H, s), 5. 72−5. 74 (1H, m), 6. 85 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$, 9Hz), 7. 15−7. 34 (8H, m), 7. 52 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8. 04−8. 07 (2H, m), 10. 48 (1H, br s).

実施例 9

- 20 (Z)−3−[2−[9−[2−(ジメチルアミノ)エチル]カルバゾール−2−イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン・2塩酸塩

原料化合物：ボラン−[(Z)−3−[2−(カルバゾール−2−イルオキシ)エチリデン]キヌクリジン]錯体、2−ジメチルアミノエチル クロリド塩酸塩、ヨウ化ナトリウム

融点：213−216℃

- 25 核磁気共鳴スペクトル (DMSO− d_6 、TMS内部標準)

δ : 1. 80−1. 90 (2H, m), 1. 94−2. 04 (2H, m), 2. 71−2. 73 (1H, m), 2. 71−2. 73 (1H, m), 2. 85 (6H, s), 3. 26−3. 33 (4H, m), 3. 40 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 4. 15 (2H, s), 4. 85 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 5. 78−5. 8

1 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.18–7.22 (1H, m), 7.38–7.42 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.03–8.06 (2H, m), 10.76 (1H, brs), 11.67 (1H, brs).

5 実施例 10

(Z)–[2–[2–(3–キヌクリジニリデン)エトキシ]カルバゾール–9–イル]アセトアミド・1塩酸塩

原料化合物：ボラン–[(Z)–3–[2–(カルバゾール–2–イルオキシ)]エチリデン]キヌクリジン]錯体、クロロアセトアミド、ヨウ化ナトリウム

10 融点：252–255℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO– d_6 、TMS内部標準)

δ : 1.78–1.88 (2H, m), 1.92–2.00 (2H, m), 2.68–2.72 (1H, m), 3.12–3.35 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.64 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 4.96 (2H, s), 5.70–5.76 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.11–7.18 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.33–7.36 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.02 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 10.73 (1H, brs).

実施例 11

20 (Z)–3–[2–[9–(2–メトキシエチル)カルバゾール–2–イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン

ボラン–[(Z)–3–[2–[9–(2–ヒドロキシエチル)カルバゾール–2–イルオキシ]エチリデン]キヌクリジン]錯体 (540 mg、1.38 mmol)、アセトン (2.6 ml) の混合物に 0℃ で塩化水素エタノール溶液 (約 5 M、0.5 ml) を加え 30 分間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミンを 1 ml 加えた後減圧下濃縮し、得られた残渣にクロロホルム、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (各 10 ml) を順次加えた。反応生成物をクロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：クロロホルム：メタノール：17%)

アンモニア水＝１００：３：０．３）で精製した後、ジエチルエーテルで再結晶させて表題化合物（４４０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、８５％）を無色結晶として得た。

融点：９０－９１℃

5 核磁気共鳴スペクトル（ＣＤＣｌ₃、ＴＭＳ内部標準）

δ：１．６４－１．６７（４Ｈ，ｍ），２．３５－２．３６（１Ｈ，ｍ），２．６２－２．６８（２Ｈ，ｍ），２．７５－２．８１（２Ｈ，ｍ），３．５６（２Ｈ，ｓ），４．０１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ），４．３９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ），４．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ），５．４７－５．４９（１Ｈ，ｍ），
10 ６．８３－６．８５（１Ｈ，ｍ），６．９６（１Ｈ，ｓ），７．１８－７．２１（１Ｈ，ｍ），７．３６－７．４３（２Ｈ，ｍ），７．３４－７．９９（２Ｈ，ｍ）．

実施例１２

実施例１１と同様にして以下の実施例１２の化合物を得た。

15 (Z)－３－〔２－〔９－（２－ヒドロキシエチル）カルバゾール－２－イルオキシ〕エチリデン〕キヌクリジン

原料化合物：ボラン－〔（Z）－３－〔２－〔９－（２－ヒドロキシエチル）カルバゾール－２－イルオキシ〕〕エチリデン〕キヌクリジン〕錯体

融点：１４６－１４８℃

20 核磁気共鳴スペクトル（ＣＤＣｌ₃、ＴＭＳ内部標準）

δ：１．７３－１．７６（４Ｈ，ｍ），２．４２－２．４３（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．９７（４Ｈ，ｍ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．６４（２Ｈ，ｓ），３．７６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ），４．４２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ），４．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ），５．５５－５．５７（１Ｈ，ｍ），６．８８（１
25 Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｓ），７．１８－７．２１（１Ｈ，ｍ），７．３６－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．９３－７．９８（２Ｈ，ｍ）．

実施例１３

３－（９Ｈ－キサンテン－９－オン－２－イルメトキシ）キヌクリジン・１塩酸塩

- アルゴン雰囲気下、ボラン-（3-キヌクリジノール）錯体（8.46 g、60 mmol）のDMF（100 ml）溶液に、水素化ナトリウム（60 wt. %、69 mmol）を加え、30分間攪拌した後、氷冷した。反応混合物中に、2-
 5 ブロモメチル-9H-キサンテン-9H-オン（19.1 g、66 mmol）を加え1時間攪拌した後、水を加え反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣にアセトン（150 ml）、塩化水素エタノール溶液（ca. 5 M、60 ml）を順次加え、20分間攪拌した後減圧下濃縮した。残渣に炭酸
 10 カリウム水溶液（ca. 30 wt. %、280 g）を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮した。得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：29%アンモニア水：メタノール：クロロホルム=1：10：90）で精製して3-（9H-キサンテン-9-オン-2-イルメトキシ）キヌクリジンを黄色油状物として得た。これを酢酸エチル（100 ml）に溶解させた後、4 N塩化水素-酢酸エチル（7.
 15 5 ml）を加え、析出した結晶を濾取して、表題化合物（9.05 g、24.3 mmol、41%）を無色結晶として得た。

元素分析値（ $C_{21}H_{21}NO_2$ として）

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	67.83	5.96	3.77	9.53
20 実験値	67.69	5.99	3.77	9.74

核磁気共鳴スペクトル（DMSO- d_6 、TMS内部標準）

- δ : 1.70-1.75 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.05 (1
 H, m), 2.40 (1H, m), 3.05-3.25 (5H, m), 3.55
 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.66 (1H, d), 4.70 (1H,
 25 d), 7.49 (1H, dd), 7.65-7.70 (2H, m), 7.85-
 7.95 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 10.80 (1H,
 brs).

実施例13と同様にして以下の実施例14～16の化合物を得た。

実施例14

(R) - 3 - (9H-キサンテン-9-オン-2-イルメトキシ) キヌクリジン・1塩酸塩

原料化合物: 2-ブロモメチル-9H-キサンテン-9-オン、
ボラン- [(R) - 3-キヌクリジノール] 錯体

5 質量分析値 (m/z): 335 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 、TMS内部標準)

δ : 1.65-1.75 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.40 (1H, m), 3.05-3.20 (5H, m), 3.55 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.66 (1H, d), 4.70 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 7.65-7.70 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 10.45 (1H, brs).

実施例15

15 (S) - 3 - (9H-キサンテン-9-オン-2-イルメトキシ) キヌクリジン・1塩酸塩

原料化合物: 2-ブロモメチル-9H-キサンテン-9-オン、ボラン- [(S) - 3-キヌクリジノール] 錯体

質量分析値 (m/z): 335 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 、TMS内部標準)

20 δ : 1.70-1.75 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.05 (1H, m), 3.05-3.20 (5H, m), 3.55 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.66 (1H, d), 4.70 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 7.65-7.70 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 10.66 (1H, brs).

25 実施例16

10-メチル-3-(3-キヌクリジニルオキシメチル) フェノチアジン-5, 5-ジオキシド・1塩酸塩

原料化合物: 3-クロロメチル-10-メチルフェノチアジン-5, 5-ジオキシド、ボラン- (3-キヌクリジノール) 錯体

融点：274－276℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ：1.65－1.70 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.05－3.20 (5H, m), 3.51
5 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.65 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.60－7.65 (2H, m), 7.75－7.80 (2H, m), 7.95－8.00 (2H, m), 10.34 (1H, brs).

実施例17

10 3－(10－メチルフェノチアジン－3－イルメトキシ)キヌクリジン・1塩酸塩

氷冷下、ボラン－[3－(10－メチルフェノチアジン－3－イルメトキシ)キヌクリジン]錯体(5.09g、13.9mmol)のアセトン(20ml)溶液に塩化水素エタノール溶液(ca. 5M、10ml)を加え5分間攪拌した
15 後、エーテル(40ml)で希釈した。析出物を濾取し、減圧下乾燥させて表題化合物(4.48g、11.5mmol、83%)を淡緑色結晶として得た。

融点：220－222℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ：1.65－1.70 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.95－3.15 (5H, m), 3.31
20 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.39 (1H, d), 4.44 (1H, d), 6.90－7.00 (3H, m), 7.15－7.25 (4H, m).

実施例17と同様にして以下の実施例18～22の化合物を得た。

25 実施例18

(R)－3－(10－メチルフェノチアジン－3－イルメトキシ)キヌクリジン・1塩酸塩

原料化合物：ボラン－[(R)－3－(10－メチルフェノチアジン－3－イルメトキシ)キヌクリジン]錯体

融点：220-221℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

5 δ : 1.65-1.70 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.31 (1H, m), 3.00-3.20 (5H, m), 3.31 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.39 (1H, d), 4.44 (1H, d), 6.90-7.00 (3H, m), 7.15-7.25 (4H, m).

実施例19

10 (S)-3-(10-メチルフェノチアジン-3-イルメトキシ)キヌクリジン
ン・1塩酸塩

原料化合物：ボラン-[(S)-3-(10-メチルフェノチアジン-3-イルメトキシ)キヌクリジン]錯体

融点：214-217℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

15 δ : 1.60-1.70 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.00-3.20 (5H, m), 3.31 (3H, s), 3.46 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.39 (1H, d), 4.44 (1H, d), 6.90-7.00 (3H, m), 7.15-7.25 (4H, m).

20 実施例20

3-(9H-キサントエン-9-オン-3-イルメトキシ)キヌクリジン・1塩酸塩

原料化合物：ボラン-[3-(9H-キサントエン-9-オン-3-イルメトキシ)キヌクリジン]錯体

25 融点：246-248℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ : 1.66-1.78 (2H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.40-2.44 (1H, m), 3.06-3.24 (5H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 3.98-4.04 (1

H, m), 4.72 (1H, d, $J=14\text{ Hz}$), 4.77 (1H, d, $J=14\text{ Hz}$), 7.45–7.52 (2H, m), 7.68–7.72 (2H, m), 7.91–7.92 (1H, m), 8.19–8.22 (2H, m), 10.08 (1H, brs).

5 実施例 21

3-(9H-キサンテン-9-オン-1-イルメトキシ)キヌクリジン・1塩酸塩

原料化合物: ボラン- [3-(9H-キサンテン-9-オン-1-イルメトキシ)キヌクリジン] 錯体

10 融点: 245–247°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 、TMS内部標準)

δ : 1.70–1.81 (2H, m), 1.91–1.98 (1H, m), 2.04–2.13 (1H, m), 2.45–2.47 (1H, m), 3.13–3.28 (5H, m), 3.59–3.65 (1H, m), 4.06–4.13 (1H, m), 5.24 (2H, s), 7.46–7.50 (1H, m), 7.61–7.70 (3H, m), 7.85–7.90 (2H, m).

実施例 22

(Z)-3-[2-(9H-キサンテン-9-オン-2-イルメトキシ)エチリデン]キヌクリジン・1塩酸塩

20 原料化合物: ボラン- [(Z)-3-[2-(9H-キサンテン-9-オン-2-イルメトキシ)エチリデン]キヌクリジン] 錯体

融点: 199–202°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 、TMS内部標準)

δ : 1.76–1.86 (2H, m), 1.92–1.98 (2H, m), 2.64 (1H, s), 3.20–3.29 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.02 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 4.63 (2H, s), 5.59–5.62 (1H, m), 7.48–7.52 (1H, m), 7.68–7.70 (2H, m), 7.84–7.91 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10.67 (1H, brs).

実施例 2 3

3- (10-エチルフェノチアジン-3-イルメトキシ) キヌクリジン

- ボラン- [3- (10-エチルフェノチアジン-3-イルメトキシ) キヌクリジン] 錯体 (1.28 g, 3.37 mmol)、アセトン (5 ml) の混合物に
 5 0℃で塩化水素エタノール溶液 (ca. 5 M, 1 ml) を加え30分間攪拌した。
 反応混合物にトリエチルアミンを2 ml加えた後減圧下濃縮し、得られた残渣に
 クロロホルム、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (各30 ml) を順次加え、反応
 生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧
 下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 2
 10 9%アンモニア水: メタノール: クロロホルム=0.3:3:97) で精製し、
 表題化合物 (900 mg, 2.46 mmol, 73%) を黄色油状物して得た。

質量分析値 (m/z): 366 (M^+) (GC)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$ 、TMS内部標準)

- δ : 1.36-1.44 (5H, m), 1.66-1.72 (1H, m), 1.
 15 89-2.06 (2H, m), 2.66-2.82 (4H, m), 2.91-2.
 96 (1H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 3.53-3.55 (1
 H, m), 3.92 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.32 (1H, d, $J=12$
 Hz), 4.42 (1H, d, $J=12$ Hz), 6.82-6.91 (3H, m),
 7.10-7.15 (4H, m).

- 20 実施例 2 3と同様にして以下の実施例 2 4~2 8の化合物を得た。

実施例 2 4

3- (10-ブチルフェノチアジン-3-イルメトキシ) キヌクリジン

原料化合物: ボラン- [3- (10-ブチルフェノチアジン-3-イルメトキシ) キヌクリジン] 錯体

- 25 質量分析値 (m/z): 394 (M^+) (GC)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$ 、TMS内部標準)

δ : 0.93 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.37-1.49 (4H, m),
 1.67-1.81 (3H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.06
 -2.07 (1H, m), 2.70-2.83 (4H, m), 2.92-2.9

5 (1H, m), 3.08–3.12 (1H, m), 3.54–3.56 (1H, m), 3.84 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.42 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.81–6.91 (3H, m), 7.10–7.15 (4H, m).

5 実施例25

3-[10-(1-メチルエチル)フェノチアジン-3-イルメトキシ]キヌクリジン

原料化合物：ボラン- [3-[10-(1-メチルエチル)フェノチアジン-3-イルメトキシ]キヌクリジン] 錯体

10 質量分析値 (m/z): 380 (M^+) (GC)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 、TMS内部標準)

δ : 1.34–1.48 (2H, m), 1.62 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.66–1.76 (1H, m), 2.06–2.10 (1H, m), 2.70–2.86 (4H, m), 2.94–3.00 (1H, m), 3.10–3.16 (1H, m), 3.35–3.57 (1H, m), 4.24–4.30 (1H, m), 4.33 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.43 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.89–6.92 (1H, m), 7.00–7.04 (2H, m), 7.08–7.14 (4H, m).

実施例26

20 10-メチル-3-(3-キヌクリジニルオキシメチル)フェノチアジン-5-オキシド

原料化合物：ボラン- [10-メチル-3-(3-キヌクリジニルオキシメチル)フェノチアジン-5-オキシド] 錯体

融点: 164–166°C

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 、TMS内部標準)

δ : 1.35–1.45 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 2.93 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.51 (1H, m), 4.61 (1H, m), 7.25 (1H, m).

7.35-7.40 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m).

実施例 27

3-(3-クロロ-10-メチルフェノキサジン-7-イルメトキシ)キヌクリジン

原料化合物: ボラン- [3-(3-クロロ-10-メチルフェノキサジン-7-イルメトキシ)キヌクリジン] 錯体

融点: 89-90℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

10 δ : 1.44-1.50 (2H, m), 1.70-1.75 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.72-2.86 (4H, m), 2.94-3.06 (4H, m), 3.10-3.15 (1H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 4.28 (1H, d, J=12 Hz), 4.37 (1H, d, J=12 Hz), 6.40 (1H, d, J=8 Hz),
15 6.48 (1H, d, J=8 Hz), 6.69 (2H, s), 6.79-6.82 (2H, m).

実施例 28

(Z)-3-[2-(10-メチルフェノチアジン-3-イルメトキシ)エチリデン]キヌクリジン

20 原料化合物: ボラン- [(Z)-3-[2-(10-メチルフェノチアジン-3-イルメトキシ)エチリデン]キヌクリジン] 錯体

質量分析値 (m/z): 379 (M⁺) (FAB)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

25 δ : 1.70-1.74 (4H, m), 2.35-2.36 (1H, m), 2.80-2.94 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.90 (2H, d, J=6 Hz), 4.40 (2H, s), 5.34-5.37 (1H, m), 6.77-6.81 (2H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 7.13-7.17 (4H, m).

実施例 29

3-[(10-メチルフェノチアジン-3-イルメチル)アミノ]キヌクリジン・2フマル酸塩

3-アミノキヌクリジン(405mg、3.21mmol)、3-ホルミル-10-メチルフェノチアジン(704mg、2.92mmol)、酢酸(1.8ml)、塩化メチレン(29ml)の混合物に0℃で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.24g、5.85mmol)を加え1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水(30ml)を加え反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮して無色泡状物(1.23g)を得た。これとエタノール(25ml)の混合物にフマル酸(817mg、5.85mmol)を加え、析出物を濾取して表題化合物(1.41g、2.42mmol、83%)を黄色結晶として得た。

融点: 182-184℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ: 1.54-1.66(2H, m), 1.78-1.86(1H, m), 2.06-2.12(2H, m), 2.75(1H, d, J=13Hz), 2.94-3.18(6H, m), 3.30(3H, s), 3.33-3.37(1H, m), 3.57-3.66(2H, m), 6.54(4H, s), 6.89-6.96(3H, m), 7.15-7.23(4H, m).

実施例30

3-ヒドロキシ-3-[2-(10-メチルフェノチアジン-3-イル)エチニル]キヌクリジン

アルゴン雰囲気下、3-(2,2-ジブロモビニル)-10-メチルフェノチアジン(3.13g、7.94mmol)のTHF(25ml)溶液に-78℃でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.65M、10.1ml、16.7mmol)を加え1時間攪拌後、室温下でさらに1時間攪拌した。反応混合物を-78℃に再冷却し、3-キヌクリジノン(1.09g、8.70mmol)のTHF(8ml)溶液を滴下した後、-78℃で1時間、次いで氷冷下で30分間攪拌した。反応混合物に水(5ml)を加え、減圧下濃縮した後、炭酸カリウム水溶液を加え、反応生成物を約50℃に加熱したクロロホルムで抽出した。抽出

液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール-クロロホルムで再結晶させて表題化合物 (1.75 g、4.83 mmol、61%) を黄色結晶として得た。

融点: 210–213℃

5 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 、TMS内部標準)

δ : 1.28 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.80–1.95 (3H, m), 2.65–2.70 (4H, m), 2.81 (1H, d), 3.04 (1H, d), 3.31 (1H, s), 5.53 (1H, s), 6.91 (1H, d), 6.95–6.70 (2H, m), 7.15–7.25 (4H, m).

10 実施例 31

3-ヒドロキシ-3-キヌクリジニルメチル 10-メチル-2-フェノチアジニル ケトン

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (1.23 ml、8.8 mmol) のTHF (8 ml) 溶液に-78℃でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.71 M、4.94 ml、8.45 mmol) を加え40分間攪拌した。生じたりチウムジイソプロピルアミドの溶液中に、2-アセチル-10-メチルフェノアジン (1.96 g、7.68 mmol) のTHF (8 ml) 溶液を加え1時間攪拌した後、3-キヌクリジノン (951 mg、7.60 mmol) のTHF (8 ml) 溶液を加え-78℃で30分間、次いで氷冷下で15分間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 29%アンモニア水: メタノール: クロロホルム=1:10:90) で精製して表題化合物 (1.55 g、4.07 mmol、53%) を黄色泡状物として得た。

25 質量分析値 (m/z): 380 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS内部標準)

δ : 1.34 (1H, m), 1.55–1.60 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.70–2.85 (4H, m), 2.95–3.05 (2H, m), 3.19 (1H, d), 3.36 (1H, d), 3.

4.2 (3H, s), 4.13 (1H, s), 6.82 (1H, d), 6.95 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.48 (1H, s).

実施例 3 2

- 5 3-ヒドロキシ-3-キヌクリジニルメチル 2-フェノチアジニル ケトン
アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (1.54 ml、11 mmol) の
THF (10 ml) 溶液に -78℃ で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.
71 M、6.1 ml、10.5 mmol) を加え 40 分間攪拌した。生じたりチ
ウムジイソプロピルアミドの溶液中に 2-アセチルフェノチアジン (1.21 g、
10 5.0 mmol) の THF (8 ml) 溶液を加え 30 分間攪拌した後、3-キヌ
クリジノン (626 mg、5.0 mmol) の THF (3 ml) 溶液を加え 30
分間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出した。
抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮
した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 29% ア
15 ンモニア水: メタノール: クロロホルム = 0.8 : 8 : 92、次いで 2 : 20 :
80) で精製して表題化合物 (127 mg、0.35 mmol、7%) を黄色泡
状物として得た。

融点: 169-171℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃、TMS 内部標準)

- 20 δ: 1.39 (1H, m), 1.60-1.65 (2H, m), 1.98 (1
H, m), 2.22 (1H, m), 2.80-3.30 (8H, m), 4.18
(1H, brs), 6.13 (1H, brs), 6.56 (1H, d), 6.8
3 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 6.95-7.00 (2H, m),
7.10 (1H, s), 7.32 (1H, d).

- 25 実施例 1 と同様にして以下の実施例 3 3 の化合物を得た。

実施例 3 3

(Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)-1-フルオロエチリ
デン] キヌクリジン・1 塩酸塩

原料化合物: ボラン-[(Z)-3-(1-フルオロ-2-ヒドロキシエチリ

デン) キヌクリジン] 錯体

融点: 246-249° C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

5 δ: 1.76-1.82 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 3.10-3.11 (1H, m), 3.22-3.33 (4H, m), 4.07 (2H, s), 4.89 (2H, d, J=22Hz), 6.82 (1H, dd, J=3, 9Hz), 7.04 (1H, d, J=3Hz), 7.10-7.13 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8Hz), 7.98-8.01 (2H, m), 10.76 (1H, s), 11.22 (1H, s).

実施例13と同様にして以下の実施例34~35の化合物を得た。

実施例34

3-(9H-キサンテン-9-オン)-4-イルメトキシ) キヌクリジン・1
塩酸塩

15 原料化合物: 4-ブロモメチル-9H-キサンテン-9-オン、ボラン-(3-キヌクリジノール) 錯体

融点: 226-229° C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆、TMS内部標準)

20 δ: 1.71-1.79 (2H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 3.08-3.21 (6H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=12Hz), 7.72 (1H, d, J=9Hz), 7.90-7.97 (2H, m), 8.17-8.23 (2H, m), 10.47 (1H, s).

実施例35

25 (Z)-3-[2-(9H-キサンテン-9-オン-2-イルオキシ) エチリデン] キヌクリジン・1塩酸塩

原料化合物: 2-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-オン、ボラン-[(Z)-3-(2-ヒドロキシエチリデン) キヌクリジン] 錯体

融点: 257-260° C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 、TMS内部標準)

δ : 1. 83 (2H, m), 1. 99 (2H, m), 2. 72 (1H, m),
3. 20-3. 35 (4H, m), 4. 15 (2H, s), 4. 67 (2H, d),
5. 74 (1H, m), 7. 45-7. 55 (2H, m), 7. 61 (1H, d),
5 7. 65-7. 70 (2H, m), 7. 89 (1H, m), 8. 21 (1H, d
d), 10. 77 (1H, b r s).

以下表3に上記実施例1～35により得られた化合物の化学構造式を示した。

表 3

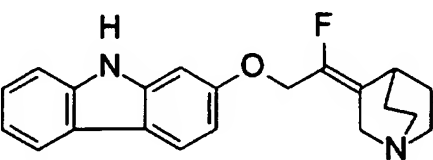
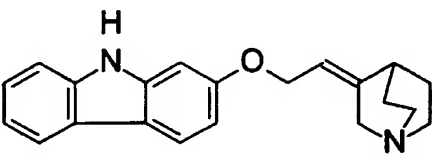
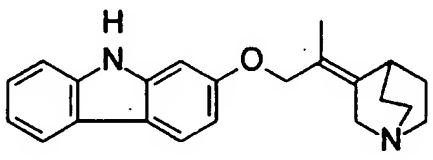
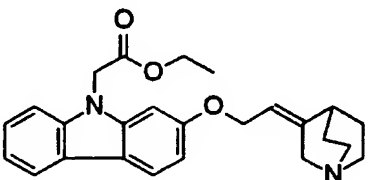
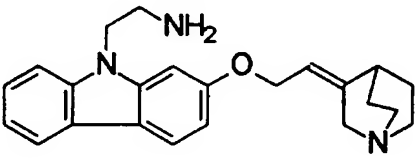
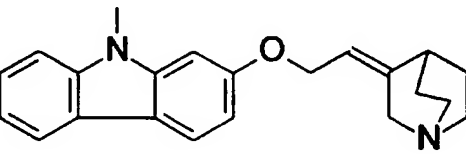
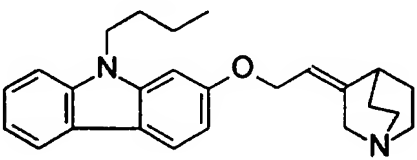
实施例	化学構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

表 3 (続き)

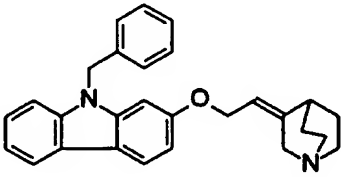
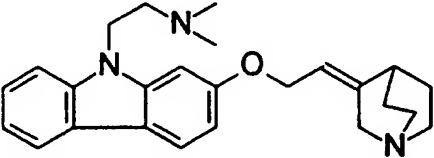
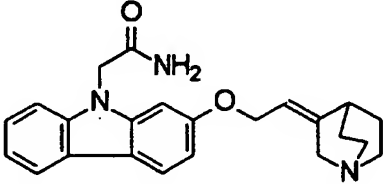
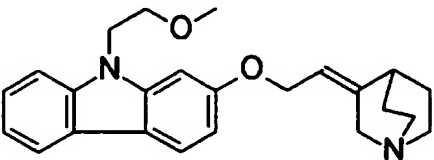
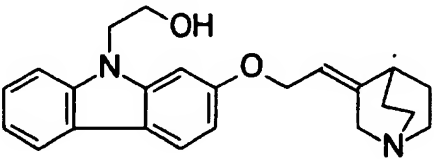
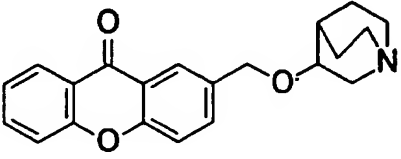
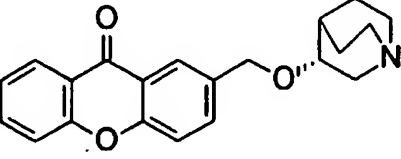
実施例	化学構造式
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

表 3 (続き)

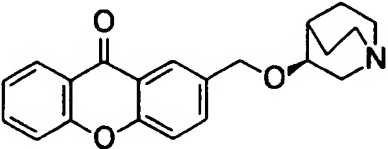
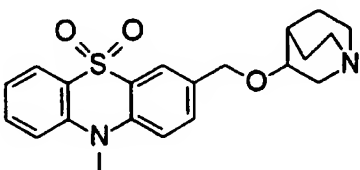
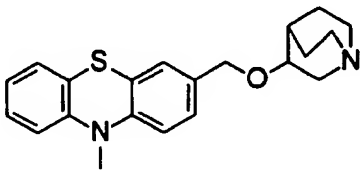
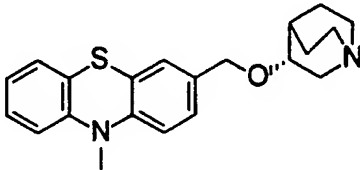
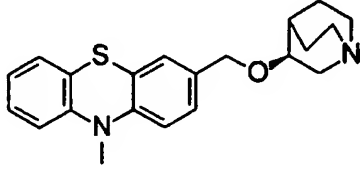
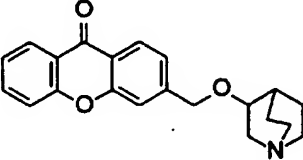
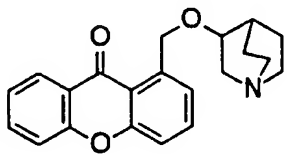
実施例	化学構造式
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

表 3 (続き)

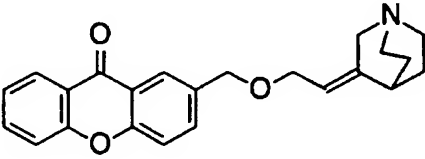
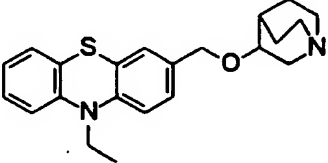
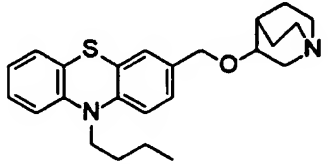
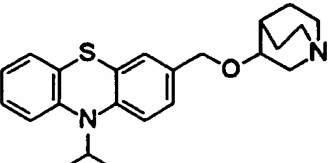
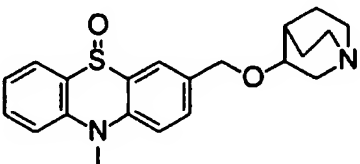
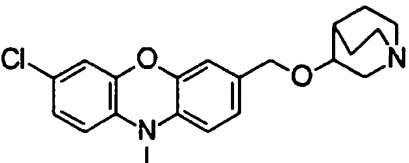
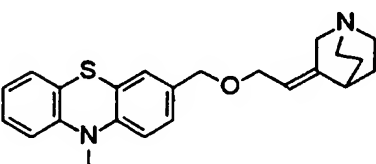
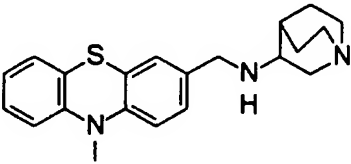
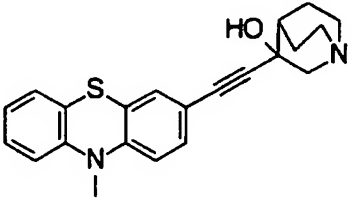
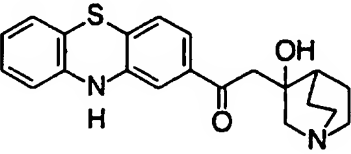
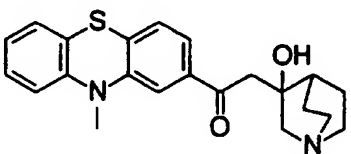
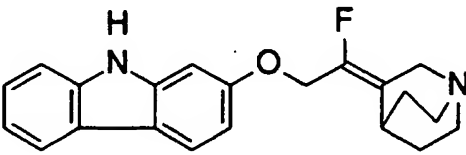
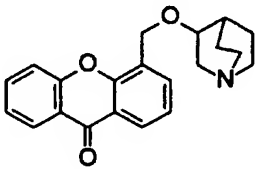
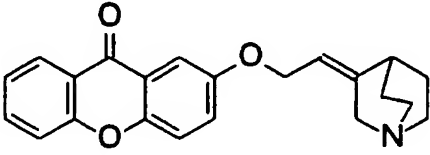
実施例	化学構造式
2 2	
2 3	
2 4	
2 5	
2 6	
2 7	
2 8	

表 3 (続き)

実施例	化学構造式
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示される三環式ヘテロ縮合環を有するキヌクリジン誘導体、その塩、その水和物又はその溶媒和物。



5 (式中の記号は以下の意味を示す

R_1 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_2 : 水素原子、水酸基、又は低級アルコキシ基

..... : 単結合、又は二重結合

但し、..... が二重結合である場合は、 R_2 は存在しない。

10 X、Y : 同一又は異なって結合、酸素原子 (—O—)、カルボニル基 (—CO—)、式—S(O)_p—で示される基又は式—NR₃—で示される基

p : 0、1又は2

R_3 : 水素原子又は置換基を有していても良い低級アルキル基

A : 飽和若しくは不飽和の低級アルキレン基、式—(CH₂)_mZ(CH₂)_n—で

15 示される基、又は式—(CH₂)_mZ(CH₂)_nCR₄=で示される基

Z : 酸素原子 (—O—)、式—S(O)_q—で示される基、カルボニル基 (—CO—)、又は式—NR₅—で示される基

R_4 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_5 : 水素原子又は低級アルキル基

20 m、n : 同一又は異なって0又は1～5の整数

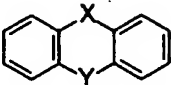
m+n : 1～5の整数

q : 0、1又は2

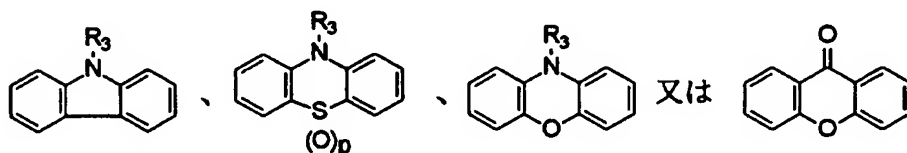
但し、X又はYのどちらか一方が結合の場合は、Aは式—(CH₂)_mZ(CH₂)_nCR₄=で示される基を表す)

25

2. Aが不飽和の低級アルキレン基、式 $-(CH_2)_mZ(CH_2)_n-$ で示される基、又は式 $-(CH_2)_mZ(CH_2)_nCR_4=$ で示される基であり、Zが酸素原子 $(-O-)$ 、カルボニル基 $(-CO-)$ 、又は式 $-NR_5-$ で示される基である請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 一般式(I)において  で表される3環系の基が

5



である請求の範囲第2項記載の化合物。

4. R_3 が水素原子又は置換基として水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基又はアリール基を有していても良い低級アルキル基である請求の範囲第3項記載の化合物。

10

5. Aが式 $-(CH_2)_mZ(CH_2)_nCR_4=$ で示される基である請求の範囲第4項記載の化合物。

15

6. Aが式 $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCR_4=$ で示される基である請求の範囲第4項記載の化合物。

7. (Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)エチリデン]キヌクリジン、その塩、その水和物、又はその溶媒和物。

20

8. (Z)-3-[2-(カルバゾール-2-イルオキシ)-1-メチルエチリデン]キヌクリジン、その塩、その水和物、又はその溶媒和物。

9. (E) - 3 - [2 - (カルバゾール - 2 - イルオキシ) - 1 - フルオロエチリデン] キヌクリジン、その塩、その水和物、又はその溶媒和物。

10. 請求の範囲第 1 ~ 9 項のいずれか一つに記載の化合物又は製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

11. 下記一般式 (I) で示される三環式ヘテロ縮合環を有するキヌクリジン誘導体、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするスクアレンシンターゼ阻害剤。



10 (式中の記号は以下の意味を示す)

R_1 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_2 : 水素原子、水酸基、又は低級アルコキシ基

— : 単結合、又は二重結合

但し、— が二重結合である場合は、 R_2 は存在しない。

15 X、Y : 同一又は異なって結合、酸素原子 (—O—)、カルボニル基 (—CO—)、式—S(O)_p—で示される基又は式—NR₃—で示される基

p : 0、1 又は 2

R_3 : 水素原子又は置換基を有していても良い低級アルキル基

A : 飽和若しくは不飽和の低級アルキレン基、式—(CH₂)_mZ(CH₂)_n—で

20 示される基、又は式—(CH₂)_mZ(CH₂)_nCR₄=で示される基

Z : 酸素原子 (—O—)、式—S(O)_q—で示される基、カルボニル基 (—CO—)、又は式—NR₅—で示される基

R_4 : 水素原子、ハロゲン原子、又は低級アルキル基

R_5 : 水素原子又は低級アルキル基

25 m、n : 同一又は異なって 0 又は 1 ~ 5 の整数

$m + n$: 1 ~ 5 の整数

q : 0、1 又は 2)

12. コレステロール低下剤である請求の範囲第11項記載のスクアレンシンターゼ阻害剤。

13. 高脂血症の予防或いは治療剤である請求の範囲第11項記載のスクアレンシンターゼ阻害剤。

10 14. 動脈硬化、動脈瘤、心筋梗塞若しくは狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症の予防あるいは治療剤である請求の範囲第11項記載のスクアレンシンターゼ阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07D453/02, A61K31/435, 31/54, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D453/02, A61K31/435, 31/54, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 93/15073, A1 (Smithkline Beecham PLC), August 5, 1993 (05. 05. 93), Claim & AU, 9333646, A	1 - 14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 16, 1996 (16. 05. 96)

Date of mailing of the international search report

May 28, 1996 (28. 05. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C 07 D 4 5 3 / 0 2, A 6 1 K 3 1 / 4 3 5, 3 1 / 5 4, 3 1 / 5 3 5

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C 07 D 4 5 3 / 0 2, A 6 1 K 3 1 / 4 3 5, 3 1 / 5 4, 3 1 / 5 3 5

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 93/15073, A1 (Smithkline Beecham PLC), 5. 8月. 1993 (05. 05. 93)、特許請求の範囲&AU, 9333646, A	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 05. 96

国際調査報告の発送日

28.05.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

4C

7602

池 田 正 人

電話番号 03-3581-1101 内線 3454